

Universitätsmedizin Rostock

Aus der Abteilung für Kardiologie des Zentrums für Innere Medizin der
Universitätsmedizin Rostock

Direktor der Abteilung für Kardiologie: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince

**„MitraClip®-Therapie bei älteren Patienten
5-Jahres-Ergebnisse einer monozentrischen Studie“**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

„Doktor der Medizin“

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Anne Maria Harder

geb. am 20.01.1994 in Fürth

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002665

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hüseyin Ince
Direktor der Abt. Kardiologie des Zentrums für
Innere Medizin – Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Pascal M. Dohmen
Leitender Arzt der Klinik und Poliklinik für
Herzchirurgie – Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefanie Schüpke
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen -
Deutsches Herzzentrum München

Datum der Einreichung: 26.11.2018

Datum der Verteidigung: 28.01.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Grundlagen	7
2.1	Die Mitralklappe	7
2.2	Die Mitralklappeninsuffizienz	11
2.2.1	Definition	11
2.2.2	Epidemiologie	12
2.2.3	Ätiologie / Klassifikation	13
2.2.4	Pathophysiologie: Circulus vitiosus	16
2.2.5	Symptome und Klassifikation	19
2.2.6	Apparative Diagnostik	22
2.2.7	Therapieoptionen: aktuelle Leitlinie und Scores zur Abschätzung des operativen Risikos.....	24
2.3	MitraClip®.....	36
2.3.1	Das Instrument und das Implantat	36
2.3.2	Kontraindikationen und Komplikationen des MitraClip®	38
2.3.3	Klinische Erfahrung mit MitraClip®	40
3	Klinische Langzeitstudie zu MitraClip® in älteren Patienten ...	52
3.1	Konzept.....	52
3.1.1	Zielsetzung und Design der Studie.....	52
3.1.2	Prä- und perioperative Evaluation und Behandlung	53
3.1.3	FollowUp	54
3.1.4	Statistische Analyse	54
3.2	Klinische Ergebnisse.....	55
3.2.1	Patientencharakteristik.....	55
3.2.2	Klinische Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der Entlassung.....	56
3.2.3	Echokardiographische Ergebnisse	60
3.2.4	Klinisches Resultat beim FollowUp	62
3.3	Diskussion	64
4	Zusammenfassung	72
5	Abkürzungsverzeichnis	73
6	Abbildungsverzeichnis	75
7	Tabellenverzeichnis.....	77
8	Literaturverzeichnis	78
9	Anhänge.....	92

1 Einleitung

Die einwandfreie Funktion der vier Herzklappen, die als Ventile die Flussrichtung des Blutes steuern, sind für den regelrechten Blutstrom essentiell. Jede dieser vier Klappen kann jedoch Defekte aufweisen, wobei sich deren Häufigkeit deutlich unterscheidet: Mitralklappendefekte machen etwa 70% aller Klappendefekte aus, gefolgt von Defekten der Aortenklappe (25%), der Trikuspidalklappe (4%) und der Pulmonalklappe (1%) [1]. Mehr als 9% der über 75-Jährigen leiden an einer signifikanten Mitralklappeninsuffizienz¹ (MI) [2]. Allein in Deutschland leben etwa 800.000 bis 1 Millionen Menschen mit therapierelevanter MI [3]; wobei diese Zahl in Anbetracht der demographischen Entwicklung steigen wird (nach dem Deutschen Herzbericht 2016 waren 2015 10,95% der Bevölkerung >75 Jahre alt und im Jahr 2030 werden es 13,01% sein, also etwa 1,3 Millionen Menschen mehr [4]).

Gegenüber der rein medikamentenbasierten Therapie hat sich die herzchirurgische Therapie der Mitralklappe aufgrund ihrer Vorteile in Bezug auf Sicherheit (insbesondere der Überlebensrate) und Wirksamkeit als favorisierte Therapieoption erfolgreich etabliert. Allerdings leiden vor allem ältere Patienten unter Mitralinsuffizienz, die zudem häufig Komorbiditätsprofile aufweisen, sodass die herzchirurgische Therapie in vielen Fällen mit einem unvermeidbar hohen Mortalitätsrisiko verbunden ist. Daher wurde mit der Entwicklung minimalinvasiver Therapieverfahren begonnen, die unter der Bezeichnung „percutaneous mitral valve repair“ (pMVR) zusammengefasst werden. MitraClip® wurde von der Firma Evalve entwickelt und war das erste minimalinvasive pMVR-System. Es wurde im Jahr 2003 erstmals klinisch eingesetzt und die CE-Zulassung erfolgte 2008

¹ Im Folgenden werden die Begriffe „Mitralklappeninsuffizienz“ und „Mitralinsuffizienz“ synonym verwendet und mit MI abgekürzt (im Englischen: „mitral regurgitation“ mit der geläufigen Abkürzung „MR“).

(FDA-Zulassung 2013, allerdings nur für PMI²-Patienten). 2009 wurde die Firma Evalve von Abbott Vascular Devices Inc. aus Santa Clara in Kalifornien übernommen. Heute ist MitraClip® nach Angaben von Abbott in über 30 Ländern verfügbar³ und wurde in mehr als 45.000 Patienten implantiert [5]. Das Interesse an MitraClip® als minimalinvasive Alternative zur herzchirurgischen Behandlung der Mitralinsuffizienz zeigt sich auch in der steigenden Zahl der Publikationen (Abbildung 1).

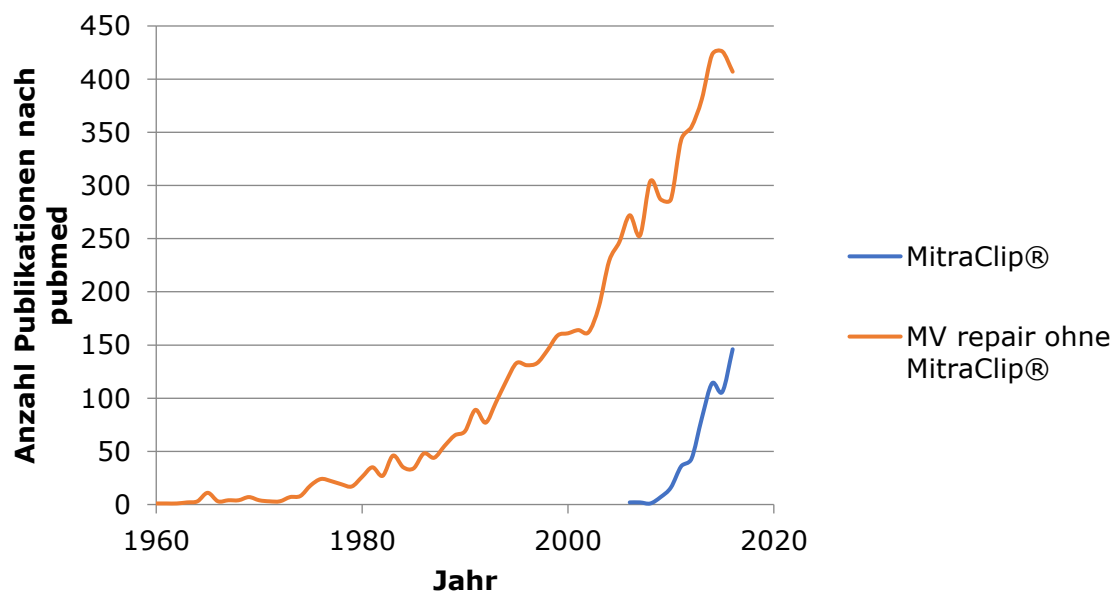


Abbildung 1: In pubmed⁴ gefundene Treffer bis einschließlich 2016 zu den Stichwörtern „MitraClip“ und „(mitral valve repair) NOT mitraclip“.

Nach zahlreichen klinischen Studien und Registries ist MitraClip® heute unter bestimmten Voraussetzungen eine valide Therapieoption zur Mitralchirurgie, von der insbesondere Hochrisiko-Patienten profitieren. Zu dieser Patientengruppe gehören gerade auch sehr alte Patienten (≥80 Jahre).

² PMI: Primäre Mitralinsuffizienz

³ http://www.abbott.de/content/unternehmen/geschaeftsfelder/vascular/mitraclip/index_de.html

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

Nach der Einführung der anatomischen Grundlagen und dem Krankheitsbild der Mitralinsuffizienz wird das MitraClip®-System vorgestellt und eine Übersicht der bisherigen Studienlage gegeben. Anschließend wird eine neue Studie vorgestellt, in der die klinischen Ergebnisse nach MitraClip®-Implantation bei Patienten ≥ 80 Jahre mit denen von Patienten < 80 Jahre verglichen werden. Die Ergebnisse werden vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur diskutiert und perspektivisch interpretiert.

2 Grundlagen

2.1 Die Mitralklappe

Die Mitralklappe ist im linken Herzen lokalisiert und trennt als Segelklappe das linke Atrium vom linken Ventrikel. Sie ist bikuspid und besteht aus einem anterioren (aortalen) und einem posterioren (muralen) Segel.

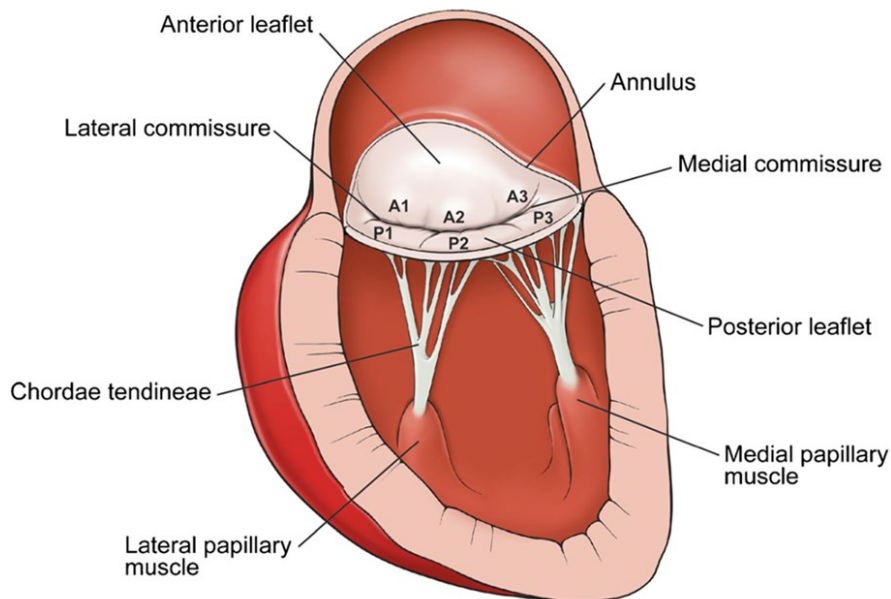


Abbildung 2: Schematische Darstellung der geschlossenen Mitralklappe [6]

Die Funktionseinheit „Mitralklappe“⁵ setzt sich aus dem Mitralanulus/-ring, den beiden Klappensegeln, den Chordae tendineae, den Papillarmuskeln an der linksventrikulären Wand und dem angrenzenden Myokard zusammen. Das anteriore und das posteriore Segel werden in je drei Segmente unterteilt: das vordere in A1-A3, das hintere in P1-P3 von der anterolateralen zur posteromedialen Kommissur (ALC und PMC). Im Bereich des anterioren Segels ist zwischen dem mitralen und aortalen Anulus die fibröse Struktur des Herzskeletts, siehe Abbildung 3. Das schmalere posteriore Segel ist hauptsächlich am Herzmuskel verankert und weist

⁵ Im Folgenden auch „Mitralklappen-Apparat“ genannt.

mehrere Einkerbungen (Art „Risse“) auf, die das Segel in 2 bis 5 makroskopische Segmente aufteilen [7]. Diese Region ist anfälliger für Dilatation und Kalzifikation [8].

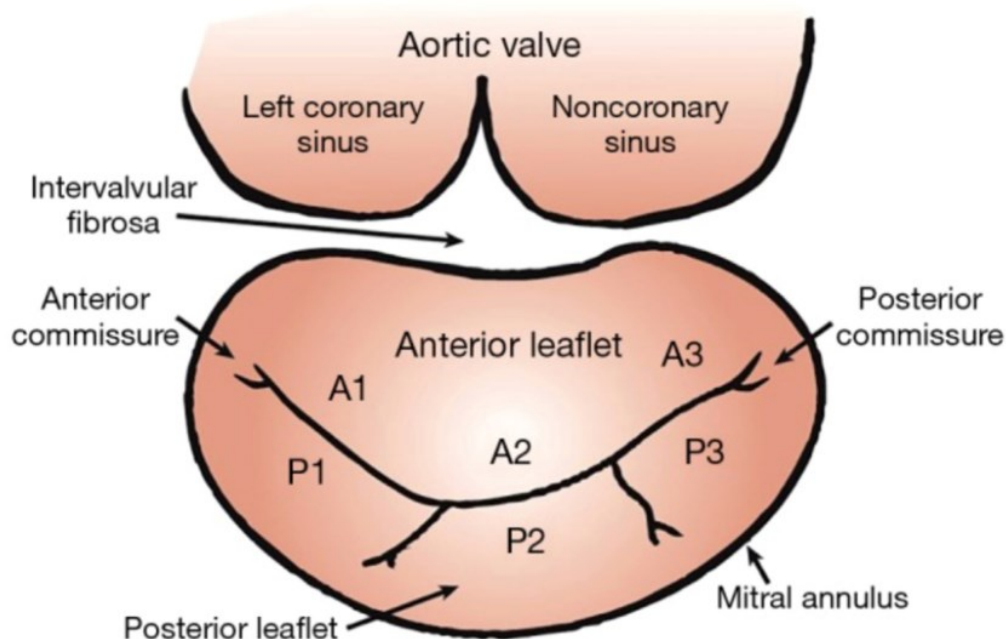


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Mitralklappe [9]

A: anterior; P: posterior

Das physiologische Zusammenwirken der Strukturen ist essentiell für einen kontrollierten, unidirektionalen Blutfluss und funktioniert wie ein Ventil. In der Diastole ist die Mitralklappe offen (Aortenklappe geschlossen) und das Blut fließt durch die Mitralklappe von dem linken Vorhof in den linken Ventrikel (Abbildung 4).

In der Systole kontrahiert das Ventrikelmyokard, der Druck im Ventrikel übersteigt den des Vorhofes und die Mitralklappe wird durch die Stromumkehr aufgebläht, sodass die Ränder der Segel sich passiv aneinanderlegen und die Öffnung des Mitralanulus verschließen. Die Chordae tendineae verhindern ein Durchschlagen der Mitralklappensegel (Prolaps). Auskultatorisch entspricht der Mitralklappenschluss dem Beginn des ersten Herztons.

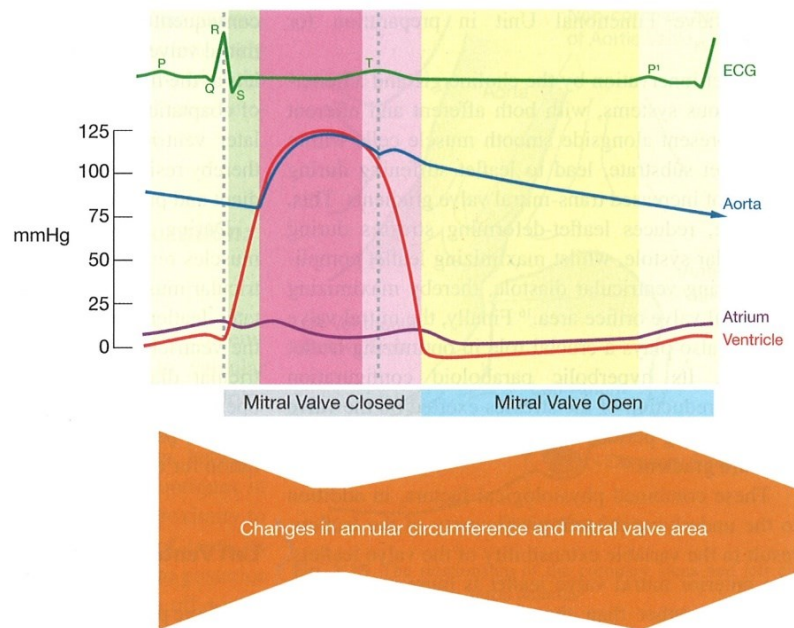


Abbildung 4: Darstellung des Druckgradienten über der Mitralklappe sowie dessen Öffnungsfläche innerhalb eines Herzzyklus [10]

Von bedeutsamer anatomischer Relevanz ist unter anderem der in direkter Nachbarschaft zu Mitralklappe verlaufende Sinus coronaris (in Abbildung 5 blau angeschnitten). Dieser wird von dem in Abbildung 16 dargestellten Carillon® Mitral Contour System® genutzt.

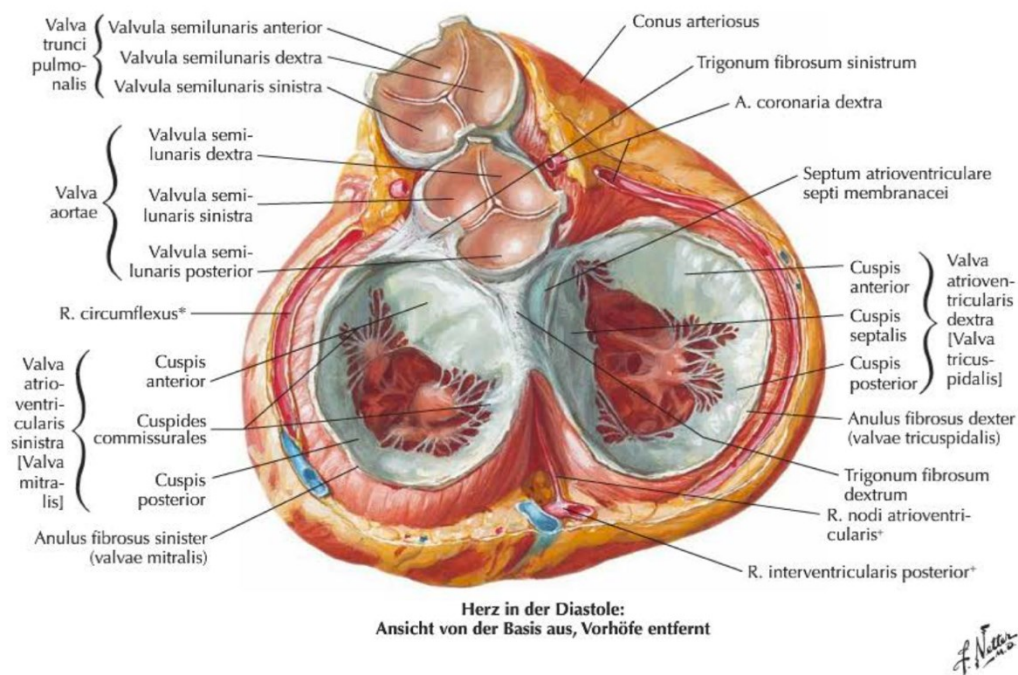


Abbildung 5: Darstellung der Ventilebene in der Diastole (Tafel 216 aus [11])

*A. coronariae sinistra; +A. coronariae dextra

Entgegen der gelegentlich publizierten Aussage, die Öffnungsfläche des Mitralanulus betrage 4-6 cm² (siehe z.B. [1]), wurde in mehreren Untersuchungen mit verschiedenen bildgebenden Verfahren in gesunden Menschen eine mittlere Mitralanulusfläche (MVOA) von etwa 10 cm² gemessen [12] [13].

Die Zirkumferenz der Mitralklappe wird zu 2/3 vom posterioren und zu 1/3 vom anterioren Segel gestellt und ist nicht rund und planar, sondern eher ellipsoid, asymmetrisch und „sattelförmig“ [12]. Dabei stellt sich die Mitralklappe im dreidimensionalen Raum als eine hyperbolische paraboloid Form mit den höchsten Punkten anterior und posterior – quasi wie ein „Pringles-Chips“ – dar, dank dessen eine Reduktion der mechanischen Belastung während der Perioden gesteigerten transmitralen Druckgradienten erreicht wird [14] [10].

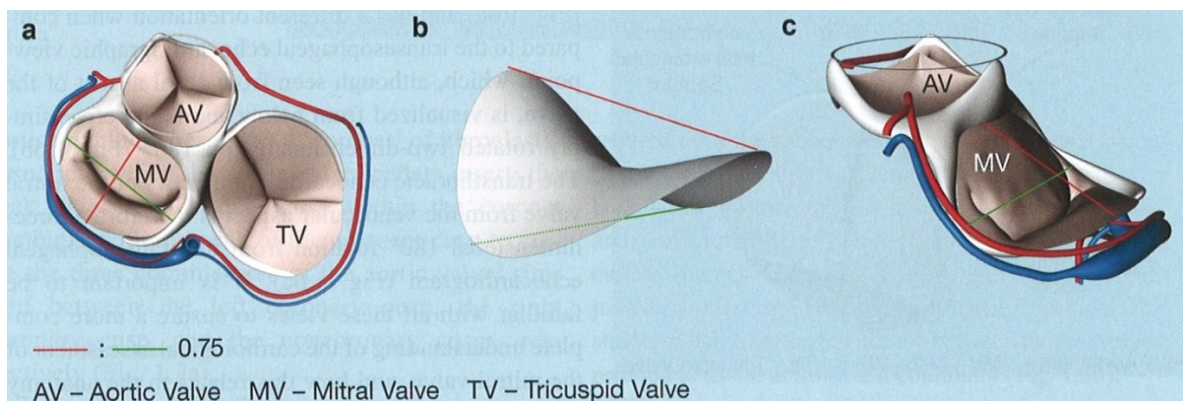


Abbildung 6: Zwei- und dreidimensionale Darstellung des Mitralanulus [10]

a. In der zweidimensionalen Ansicht stellt sich der Mitralanulus in ellipsoider, asymmetrischer Form dar und erinnert etwas an eine „Kidney-Bohne“. Die anterior-posteriore Strecke (rote Linie) beträgt 75% der lateralen Ausdehnung (grüne Linie).

b.+c. Der Mitralanulus ist nicht planar, sondern sattelförmig geformt, wobei die beiden höchsten Punkte jeweils anterior (bei der Aorta) und posterior liegen.

Während des Herzzyklus schwingt der Mitralanulus in einer bestimmten räumlichen Konfiguration. So ist die Mitralöffnungsfläche in der Enddiastole maximal und in der Endsystole – mit bis zu 40% Abnahme [15] – minimal (siehe Abbildung 4). Entsprechend ist der Mitralanulus während der Diastole runder und in der Systole mehr ellipsoidförmig. Da die Fläche beider Segel wesentlich größer als das Mitralostium ist, resultiert eine zyklusabhängige Adaptationsfläche.

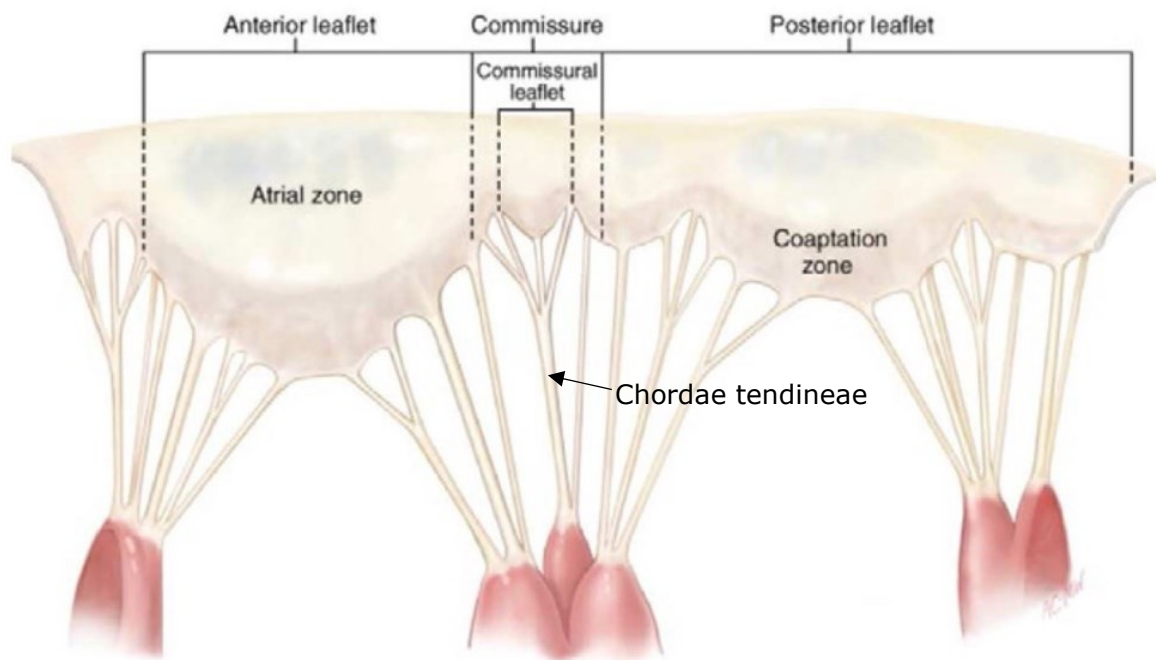


Abbildung 7: Darstellung der Mitralklappe [12]

Die Koaptationsflächen (Abbildung 7) sind die Zonen auf beiden Segeln, welche in der Systole aufeinander zu liegen kommen und somit einen retrograden Blutfluss vom Ventrikel in das Atrium verhindern. Hier befindet sich die sogenannte „raue Zone“, in welcher die Chordae ansetzen und durch ihre knotigen Ansatzpunkte eine unebene Oberfläche schaffen [10].

2.2 Die Mitralklappeninsuffizienz

2.2.1 Definition

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) beschreibt eine unzureichende Schließung der Mitralklappe in der Ventrikelsystole, sodass in dieser Herzphase ein pathologischer Blutrückfluss – sog. Pendelvolumen, Regurgitationsvolumen – von dem linken Ventrikel in das linke Atrium stattfindet. Dieses Phänomen wird auch als Regurgitation bezeichnet.

2.2.2 Epidemiologie

Bei den symptomatischen, behandlungsbedürftigen Klappenfehlern stellt die Mitralinsuffizienz den häufigsten Klappenfehler dar (70%), gefolgt von Aortenklappendefekten mit 25% [1].

Klein et al. untersuchten 118 gesunde Probanden auf Herzklappeninsuffizienzen und stellten die Ergebnisse separat für Probanden <50 Jahre und ≥50 Jahre dar (Tabelle 1).

	Mitral- insuffizienz	Aorten- insuffizienz	Trikuspidal- insuffizienz	Pulmonal- insuffizienz
<50Jahre (n=61)	24	0	35	9
≥50 Jahre (n=57)	33	13	42	15
Schwere- grad	trivial - mild	trivial - mild	trivial - mild	trivial

Tabelle 1: Altersabhängigkeit der Herzklappeninsuffizienzen nach [16]

Demnach zeigen erstaunlich viele Menschen – auch solche, die jünger als 50 Jahre sind – eine symptomfreie, aber echokardiographisch nachweisbare Insuffizienz der Herzklappen (in Tabelle 1 wurde bei 48% aller Probanden eine MI nachgewiesen), die offenbar mit dem Alter zunimmt [16].

Die Altersabhängigkeit der Prävalenz für moderate bis schwere Mitralinsuffizienz ist in Abbildung 8 dargestellt. Derzeit leiden in Deutschland ca. 800.000 bis 1 Million Menschen an einer therapielevanten MI [3]. Die Prävalenz dieser Erkrankung, welche nach Zamorano et al. [17] unterschätzt wird, wird in der Gesamtbevölkerung auf 1-2% geschätzt und steigt altersabhängig bis auf über 10% bei Menschen über 75 Jahre [2] [18].

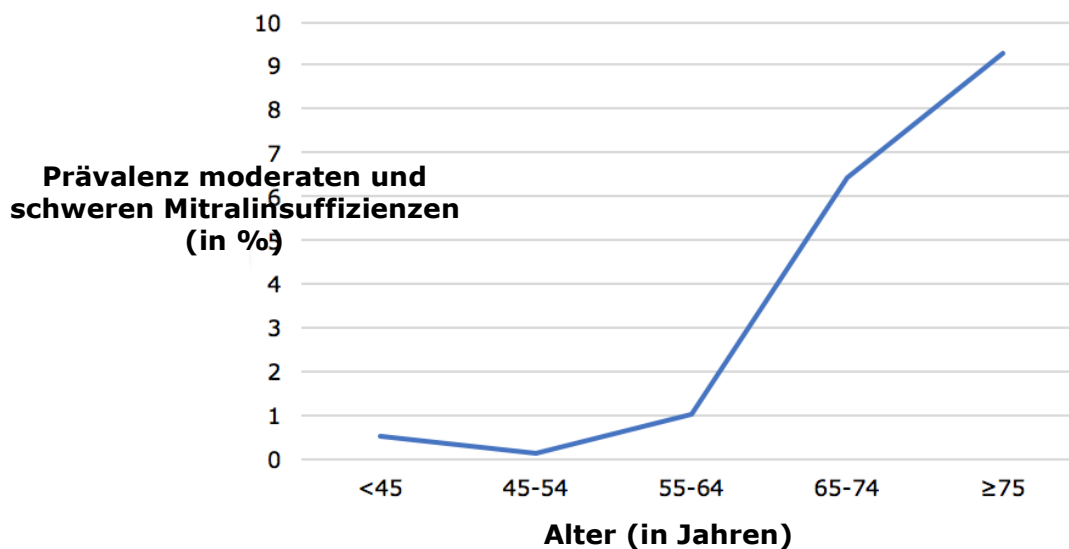


Abbildung 8: Prävalenz der MI in Abhängigkeit des Alters [2]

Aufgrund der demographischen Entwicklung in unserer Gesellschaft ist somit in künftigen Jahren von einer zunehmenden Häufigkeit der Mitralsuffizienz auszugehen.

2.2.3 Ätiologie / Klassifikation

Die Mitralsuffizienz kann unter verschiedenen Gesichtspunkten klassifiziert werden:

- nach dem zeitlichen Verlauf (akut vs. chronisch)
- nach der Ursache (ischämisch vs. nicht-ischämisch)
- nach Mechanismen (primär vs. sekundär)

Die akute MI ist selten und entsteht meist durch rasch progrediente destruierende Prozesse wie im Rahmen einer bakteriellen Endokarditis, einer akuten Myokardischämie – wobei der posteromediale Papillarmuskel aufgrund seiner singulären Blutversorgung häufiger von Ischämien betroffen ist als der anterolaterale [19] – oder eines akuten Thoraxtraumas mit Beteiligung der Klappensegel oder des Klappenhalteapparats (Chordae oder Papillarmuskeln) [3].

Patienten mit der häufiger auftretenden chronischen MI stellen den Hauptanteil der herzchirurgischen und katheterbasierten Interventionen

nach unzureichendem konventionellem Therapieregime dar. Die chronische MI wird in eine primäre und sekundäre MI eingeteilt⁶.

Primäre Mitralklappeninsuffizienz (PMI):

Diese ist gekennzeichnet durch primäre strukturelle oder degenerative Abnormalitäten des „Mitralklappen-Apparates“.

Degenerative Mechanismen spielen hier eine wesentliche Rolle.

- a. Die häufigste Ursache einer chronischen PMI stellt der Mitralklappenprolaps dar [20].
- b. weitere Ätiologien: inflammatorische Erkrankungen (z.B. Endokarditis...), Kalzifikation des Mitralanulus, rheumatische Herzerkrankungen, Bindegewebsstörung, kongenitale Fehlbildungen (z.B. „cleft“ = Riss), iatrogen durch bestimmte Medikamente oder Bestrahlung, etc.

Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz (SMI):

Hier wird die Funktionalität der Mitralklappe trotz primär intaktem anatomischen „Mitralklappen-Apparat“ infolge eines geometrisch veränderten linken Ventrikels eingeschränkt.

Die zwei wichtigsten Pathomechanismen der sekundären MI sind

- die Dilatation des Klappenrings und des Halteapparats, wodurch die Segel auseinandergezogen werden und
- die Einschränkung der Beweglichkeit der Klappensegel durch einen starken Zug auf die Chordae und Papillarmuskeln.

Besonders bei der sekundären MI wird zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Ursachen unterschieden (vgl. Tabelle 2). Prinzipiell handelt es

⁶ In vielen wissenschaftlichen Veröffentlichungen wird die MI nach degenerativer (DMR: degenerative mitral regurgitation) und funktioneller (FMR: functional mitral regurgitation) Genese unterteilt. Heutzutage versteht man unter der primären MI die ehemalige DMR und unter der sekundären MI die FMR.

sich hier um Patienten, die eine MI erst infolge einer anderen primären Herzerkrankung entwickeln.

	Primär (degenerativ bzw. organisch)			Sekundär (funktionell)
	Typ I	Typ II	Typ IIIa	Typ I / Typ IIIb
Nicht-ischämisch	Degenerativ	Degenerativ ("flail leaflet")	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen (Bestrahlung, Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital (z.B. "cleft")	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel)	Inflammatorisch (Lupus, eosinophile Endokarditis, Endomyokardfibrose)	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
		Rheumatisch (akut)		
Ischämisch		Rupturierter Papillarmuskel		Funktionelle Ischämie

Tabelle 2: Ursachen und Mechanismen der MI nach [3]

Typenklassifikation anhand Carpentiers funktioneller Klassifikation (siehe Tabelle 4):

Typ 1: normale Segelbewegung; Typ 2: exzessive Segelbewegung; Typ 3: restriktive Segelbewegung, IIIa in der Diastole und Systole, IIIb in der Systole

Wie in Tabelle 3 gezeigt, stellt die primäre MI die häufigste Form der Mitralinsuffizienz dar, wobei eine signifikante MI in über der Hälfte der Fälle in Kombination mit anderen Klappenerkrankungen auftritt [17].

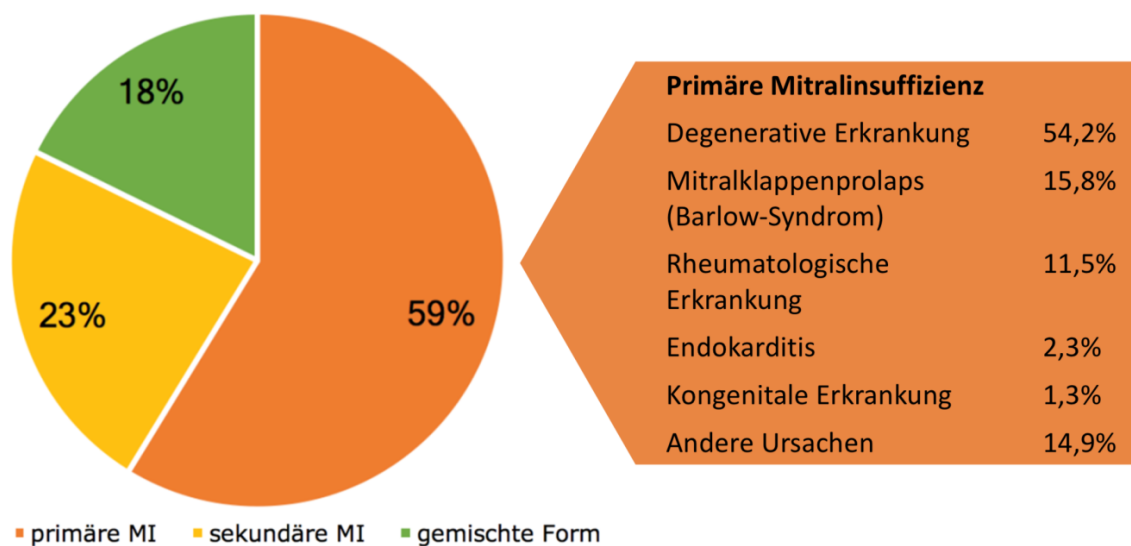


Tabelle 3: Nach Ätiologie aufgeteilte Häufigkeiten der MI (nach [17])

Die Klappenbeweglichkeit kann nach Carpentier et al. [21] [22] funktionell in normale (Typ 1), exzessive (Typ 2) und restriktive Beweglichkeit (Typ 3) unterteilt werden (vgl. Tabelle 4).

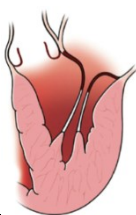
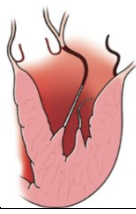
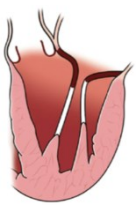
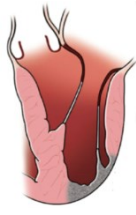
Typ	Beweglichkeit	Charakteristika	Beispiel
I	normal	Anulusdilatation Segelperforation	 <i>dilatierter Mitralanulus mit normalen Segeln</i>
II	exzessiv	Segelprolaps Chordaruptur Chordaelongation Papillarmuskelruptur Papillarmuskelelongation	 <i>rupturierte Chordae tendineae mit Durchschlagen des posterioren Segels</i>
III	restriktiv	Kommissurale Fusion/Segelverdickung Chordafusion/-verdickung	
IIIa		Segelrestriktion in der Systole und Diastole	 <i>verdickte und verkürzte Segel (IIIa)</i>
IIIb		Segelrestriktion in der Systole	 <i>Infolge eines Myokardinfarktes (verdünntes, graues Myokard) ist das posteriore Segel auf Zug (IIIb).</i>

Tabelle 4: Carpentiers funktionelle Klassifikation der MI (nach [14]). Beispielsbilder dargestellt in der Systole (nach [6]).

In der Klinik wird die MI sonographisch in verschiedene Schweregrade eingeteilt (vgl. Kapitel 2.2.5).

2.2.4 Pathophysiologie: Circulus vitiosus

Linker Vorhof

Über eine insuffiziente Mitralklappe fließt in der Systole ein sogenanntes Regurgitationsvolumen in den Vorhof zurück und führt im linken Vorhof zu einer Volumenbelastung sowie zu einer Drucksteigerung.

Bei der (seltenen) akuten MI ist eine kurzfristige kompensatorische Anpassung nicht möglich, sodass es zu einem deutlichen Druckanstieg im

linken Vorhof und infolgedessen zu einer pulmonalen Hypertonie kommt, welche zum akuten Lungenödem führen kann [7]. Bei der chronischen MI dilatiert der linke Vorhof sukzessive, weshalb die meisten MI-Patienten auch ein Vorhofflimmern entwickeln. Allerdings zeichnen sich im Vergleich zur akuten MI geringere systolische Druckanstiege im linken Vorhof und im pulmonalen Stromgebiet ab [19]. Jedoch kann über einen längeren Zeitraum das Regurgitationsvolumen (Volumenbelastung des linken Vorhofes) zur sukzessiven Erhöhung des linksatrialen Druckes (Druckbelastung) und ebenfalls zu einer pulmonalvenösen Hypertension (evtl. Lungenödem) führen. Es resultiert eine Reduktion des kardialen Outputs bei weiter steigendem pulmonal vaskulärem Widerstand; dies drosselt weiter den kardialen Output und kann schließlich in einen rechtsventrikulären Overload mit ggf. rechtsventrikulärer Herzinsuffizienz münden [7].

Zusammenfassend kann – bezogen auf die Mitralklappe – von einer erhöhten Vorlast gesprochen werden.

Linke Kammer

Auf der anderen Seite steht das Regurgitationsvolumen dem systemischen Kreislauf nicht zur Verfügung und die linksventrikuläre Herzleistung muss kompensatorisch gesteigert werden [3].

Anfangs wird in der Systole der linke Ventrikel nahezu vollständig kompensatorisch entleert [19]. Zunehmend finden jedoch Umbauprozesse des linken Ventrikels statt [7]:

- linksventrikuläre Muskelhypertrophie
- linksventrikuläre Dilatation

Durch die erhöhte Vorlast aus dem linken Atrium dilatiert aufgrund von Zerreißen der Kollagenfasern mit folgender Umstrukturierung des linken Ventrikelmyokards zunehmend der linke Ventrikel. Folglich steigt – wieder bezogen auf die Mitralklappe – auch die Nachlast. Die linksventrikuläre Dilatation führt zu einem erhöhten Wandstress,

welcher sich negativ auf die Kontraktilität auswirkt. Erste Symptome zeigen sich durch die eingeschränkte Ejektionsfraktion / beginnende Linksherzinsuffizienz und der daraus resultierenden pulmonalen Hypertonie.

Sowohl die Dilatation des linken Atriums wie auch die des linken Ventrikels haben durch ihre geometrischen Veränderungen Folgen für den Mitralklappenapparat [3]:

1. Es kommt zu einer Dilatation und „Abflachung“ der Sattelform des Mitralklappenanulus mit konsekutiver Erweiterung der Mitralklappenbasis.
2. Durch eine globale linksventrikuläre Dilatation oder lokale Ischämie verstärkt sich der – teils asymmetrische – Zug auf die Chordae tendineae bzw. Papillarmuskeln, wodurch die Motilität der Mitralsegel eingeschränkt wird.
3. Asymmetrische Kontraktionen des linken Ventrikels verstärken die MI.

Somit ist die MI ein progredienter, sich selbst in einer Art „Rückkopplung“ verstärkender Prozess mit schwerwiegenden folgenden Herzerkrankungen (vgl. Abbildung 9).

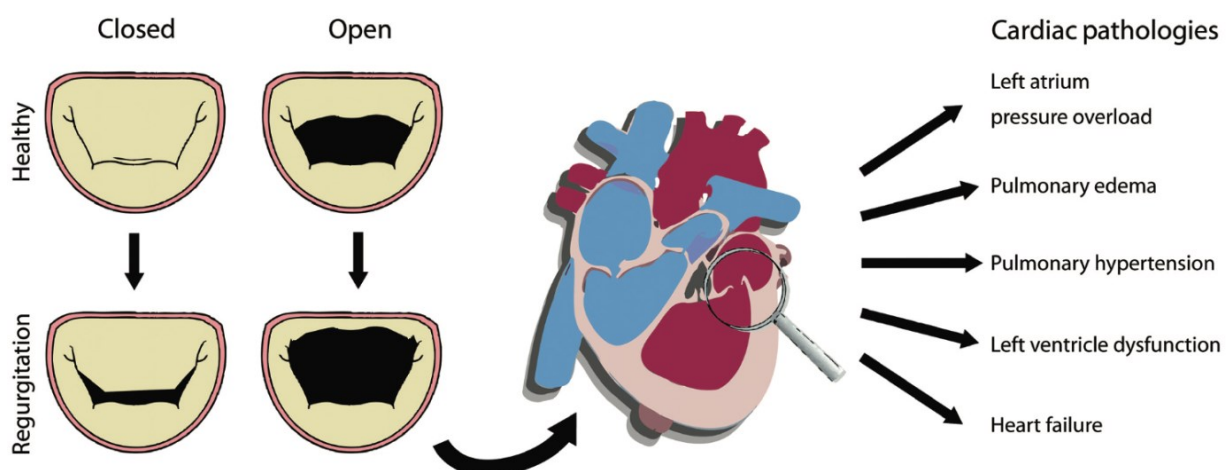


Abbildung 9: Pathophysiologie der MI. Phänotyp der insuffizienten Mitralklappe und die wichtigsten daraus resultierenden Erkrankungen [7].

Man unterscheidet dabei eine frühe kompensatorische Phase, eine Übergangsphase – Phase des „Remodelings“ – und ein letztes, dekompensiertes Stadium, in welchem der Patient symptomatisch wird [6]. Bei ca. 30% der Patienten mit primärer MI und bei fast allen sekundären MI kommt es unter körperlicher Belastung zu einer weiteren Verschlechterung der hämodynamischen Situation mit Zunahme der MI und Verminderung der Auswurfleistung (oder inadäquaten Anstieg) [3].

2.2.5 Symptome und Klassifikation

Die Symptome der Mitralinsuffizienz sind sehr gut in „Harrisons Innere Medizin“ [19] beschrieben und im Folgenden zusammengefasst.

Die akute MI – beispielsweise nach einem Myokardinfarkt – kann rasch zu einem Lungenödem mit kardiogenem Schock führen.

Die leichten bis mittelgradigen Formen der chronischen MI sind meist asymptomatisch. Frühe Symptome einer schwergradig chronischen MI, bzw. der beginnenden Linksherzinsuffizienz, können Müdigkeit sowie leichtere Erschöpfbarkeit und Dyspnoe bei körperlicher Belastung sein. Palpitationen können aufgrund eines Vorhofflimmerns verspürt werden.

Im Verlauf kann es zur ausgeprägten Links- und ggf. anschließend sogar zur Rechtsherzinsuffizienz (vgl. Tabelle 5) kommen, sowie zu Herzrhythmusstörungen, kardialer Dekompensation, Lungenödem und arteriellen Embolien (diese als Komplikation des Vorhofflimmerns).

Linksherzinsuffizienz	Rechtsherzinsuffizienz
<p>Rückwärtsversagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dyspnoe (zunehmend von Belastungsdyspnoe bis Orthopnoe) - Tachypnoe - „Asthma cardiale“ (v.a. nächtliche Hustenanfälle mit Dyspnoe) - Zyanose - Pulmonale Stauung / Pleuraergüsse - Lungenödem <p>Vorwärtsversagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kardiorenales Syndrom - Zerebrale Minderperfusion - Schwächegefühl und Leistungsabnahme 	<p>Rückwärtsversagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Periphere Ödeme (Beine) - Erhöhung des zentralvenösen Drucks mit sichtbarer Venenstauung (bspw. sichtbare Halsvenen) = „obere Einflusstauung“ - Stauungsleber: Hepatomegalie, evtl. Ikterus, Aszites, „Cirrhose cardiaque (atrophische Stauungsleber) - Stauung weiterer Organe: Stauungsgastritis, Stauungsniere

Tabelle 5: Symptome der Herzinsuffizienz (nach [19])

Allgemeine Symptome der Herzinsuffizienz sind die Leistungsminderung, Nykturie sowie eine Tachykardie und Herzrhythmusstörungen. Die Herzinsuffizienz wird klassifiziert nach der New York Heart Association (NYHA-Klassifikation siehe Tabelle 6).

Stadium	Objektive Beurteilung
I	Patienten mit kardialer Erkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt weder übermäßig schnell zur Ermüdung noch zu Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris.
II	Patienten mit kardialer Erkrankung und geringer Einschränkung der körperlichen Aktivität. Wohlbefinden in Ruhe. Bei normaler körperlicher Aktivität Ermüdung, Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris.
III	Patienten mit kardialer Erkrankung und merklicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Wohlbefinden in Ruhe. Geringe Belastung führt zu Ermüdung, Palpitationen, Dyspnoe oder Angina pectoris.
IV	Patienten mit kardialer Erkrankung, die körperlich ohne Beschwerden, aber nicht mehr belastbar sind. Symptome des Herzversagens oder Angina pectoris können schon in Ruhe vorhanden sein. Bei körperlicher Belastung verschlimmern sich die Beschwerden.

Tabelle 6: NYHA-Klassifikation [19]

Neben der geläufigeren NYHA-Klassifikation gibt es die ABCD-Gruppen nach der American Heart Association (AHA) [23], welche Risikofaktoren und weiterführende Hinweise auf eine Herzinsuffizienz in die Gruppeneinteilung

mit einschließt (Tabelle 7). So unterteilt die AHA die primäre und sekundäre MI nach ABCD-Stadien, vergleiche Anhang A.

Gruppe	Subjektive und objektive Kriterien
A	Hohes Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln (bspw. arterielle Hypertonie, KHK, Diabetes mellitus), noch keine strukturelle Herzschiädigung
B	Zeichen der strukturellen Herzschiädigung (bspw. Infarktnarben, Dilatation, Hypertrophie), aber keine Symptome der Herzinsuffizienz
C	Strukturelle Herzschiädigung und Symptome der Herzinsuffizienz
D	Terminale Herzinsuffizienz

Tabelle 7: ABCD-Klassifikation nach AHA [23]

Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz wird in vielen Studien und Verlaufsprotokollen mit der MI-Schweregrad-Einteilung angegeben, welche von Foster et al. [24] beschrieben wurde. Dabei handelt es sich um eine Einstufung basierend auf den quantitativen Beurteilungskriterien für die Schwere der MI nach perkutaner MV-Reparatur. Es werden 4 Schweregrade unterschieden (Tabelle 8).

	Mild (1+)	Moderat (2+)	Moderat bis schwer (3+)	Schwer (4+)
Color Flow Doppler	schmaler zentraler Jet <4 cm ² oder <10% des LA	moderater zentraler Jet 4 -6 cm ² oder 10%-30% des LA	großer zentraler Jet >6 - <8 cm ² oder >30%-<40% des LA oder exzentrischer Jet bis zur 1. Pulmonalvene	großer zentraler Jet >8 cm ² oder >40% des LA oder exzentrischer Jet bis zur 2. Pulmonalvene
Pulmonaler Venenfluss	systolisch dominant	diastolisch dominant	nur diastolisch	systolische Flussumkehr
Regurgitationsvolumen (ml/Schlag)	< 30	30 – 44	45 – 59	≥ 60
Regurgitationsfraktion (%)	< 30%	30 – 39%	40 – 49%	≥ 50%

Tabelle 8: MI-Klassifizierung nach Foster et al. [24]

LA: linkes Atrium

Heutzutage ist die Tabelle 9 dargestellte echokardiographische Klassifizierung der MI-Schweregrade in der Klinik geläufig, bei welcher die Grenzwerte zwischen der primären MI und sekundären MI differieren. Die Grade 2+ und 3+ der Foster-Klassifizierung werden für die primäre MI als „mittelgradig“ zusammenfasst.

	I = leichtgradig	II = mittelgradig	III = schwergradig
Qualitativ	Kleiner Jet-Ursprung	Intermediäre Befunde	Systolische Flussumkehr in den PV „Flail leaflet“
	Kleine PISA-Zone		Große PISA
Supportiv	A-Wellen-Dominanz PV	–	E-Wellen-Dominanz PV > 1,5 m/s
	Normale LV-/LA-Größe	LA (>34 ml/m ²) und LV vergrößert	LA (>48 ml/m ²) und LV dilatiert
Quantitativ			
VC (mm)	<3	3–6,9	≥7 (3CV und 2CV gemittelt 8 mm)
EROA (cm ²)	PMI < 0,2	0,2–0,39	≥0,4
	SMI < 0,1	–	>0,2
RegVol (ml/Herzschlag)	PMI < 30	30–59	≥60
	SMI < 15	15–29	≥30
RegFraktion (%)	PMI < 30	30–59	≥60
	SMI < 15	15–29	≥30

Tabelle 9: Schweregradeinteilung der MI nach echokardiographischen Kriterien [25]
 CV: „chamber view“; EROA: „effective regurgitant orifice area“ (oder effektive Regurgitationsöffnungsfläche); LA: linkes Atrium, Indexwerte bezogen auf Körperoberfläche in m²; LV: linker Ventrikel; PMI: primäre Mitralklappeninsuffizienz; SMI: sekundäre Mitralklappeninsuffizienz; PISA: „proximal isovelocity surface area“; PV: Pulmonalvenen; R_{vol}: Regurgitationsvolumen; RF: Regurgitationfraktion; VC: Vena contracta

2.2.6 Apparative Diagnostik

In dem Konsensuspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie von 2013 [3] wird der diagnostische Pfad der Mitralklappeninsuffizienz – bestehend aus mehreren Schritten – dargestellt (Abbildung 10).

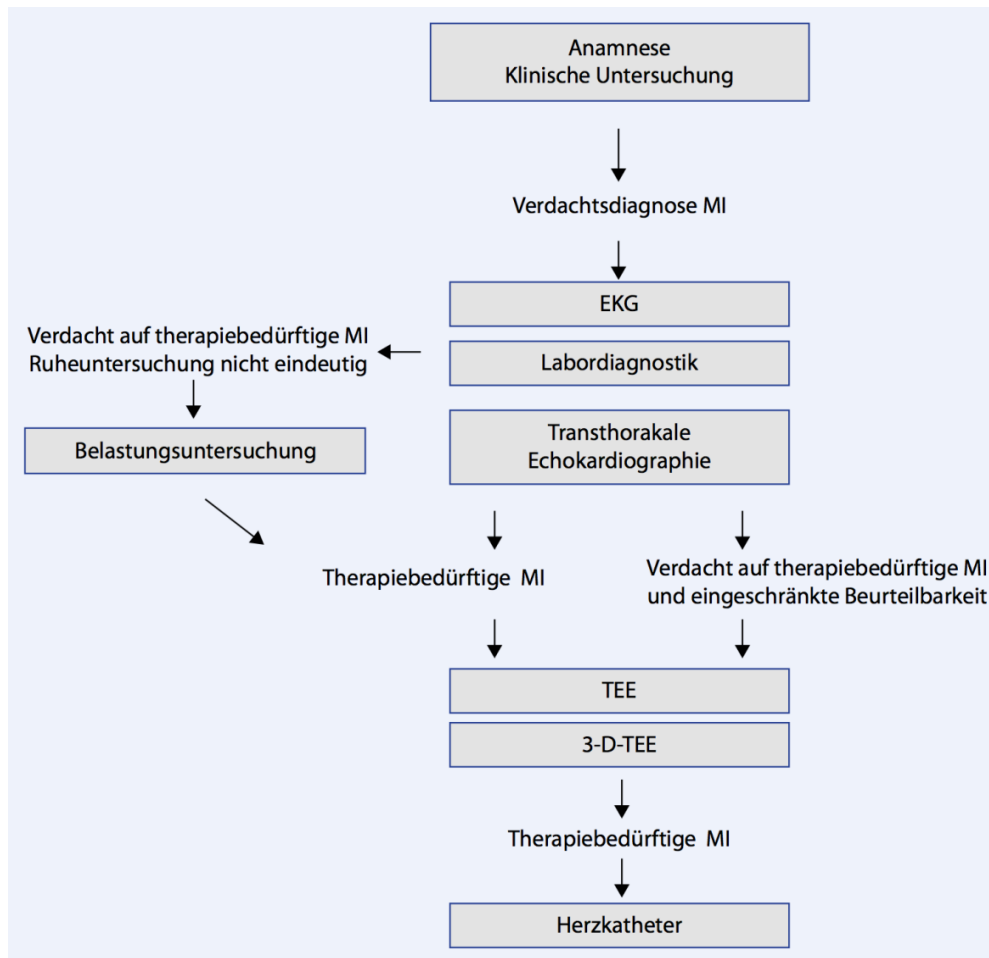


Abbildung 10: Diagnostischer Pfad der MI [3]

Von zentraler apparativer diagnostischer Bedeutung sind hierbei die transthorakale und transösophageale Echokardiographie, dank derer u.a. Rückschlüsse auf die Ätiologie, den Schweregrad und die hämodynamischen Folgen der MI gezogen werden können und sogar eine dreidimensionale Darstellung der Mitralklappe möglich ist.

Mit dem update 2017 der AHA/ACC wird die schwere primäre und sekundäre MI in gleicher Weise definiert [26]:

- Mitralöffnungsfläche $\geq 0,4\text{cm}^2$ in der Systole (bei geschlossener Klappe)
- Regurgitationsvolumen $\geq 60\text{ml}$ oder Regurgitationsfraktion $\geq 50\%$

Die Einteilungskriterien der verschiedenen MI-Schweregrade sind in Tabelle 8 und Tabelle 9 beschrieben.

2.2.7 Therapieoptionen: aktuelle Leitlinie und Scores zur Abschätzung des operativen Risikos

In diesem Kapitel werden zunächst die drei Therapieoptionen „rein medikamentenbasierte Therapie“, „Chirurgie“ und „minimalinvasive Therapie“ (MitraClip®) gegenübergestellt und deren Bedeutung für die Therapie der PMI und SMI erläutert. Anschließend werden die aktuellen minimalinvasiven Therapieverfahren beleuchtet.

Rein medikamentenbasierte Therapie

Bei Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion ist eine leitliniengerechte pharmakologische Herzinsuffizienz-Therapie indiziert. Nach der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [27] können hierfür ACE-Hemmer (oder ggf. AT1-Rezeptorantagonisten), Betablocker, Aldosteronrezeptorantagonisten und Diuretika eingesetzt werden. Begleitende kardiale Erkrankungen (arterielle Hypertonie, KHK, etc.) sollten leitliniengerecht therapiert werden.

Sowohl bei der akuten MI, als auch bei der chronischen PMI stößt die konventionelle, rein medikamentenbasierte Therapie an ihre Grenze [28] [6] [20].

Chirurgie

Die operative Therapie der MI ist dann die Wahl der Methode [3]. Sofern es die Morphologie der Mitralklappe erlaubt, ist die klappenerhaltende Reparatur („repair“) der Mitralklappe dem Klappenersatz („replacement“) aufgrund des geringeren operativen Risikos und besseren klinischen Ergebnisses vorzuziehen [20]. Pathologien mit hohen Erfolgsaussichten durch ein Mitralklappen-„repair“-Verfahren stellen der Prolaps des posterioren Segels sowie der Kommissur, die Ruptur der Chordae des posterioren Segels, der kongenitale cleft (Einriss) sowie eine schmale Perforation dar.

Die Indikation zur operativen Therapie sollte in Abhängigkeit vom operativen Risiko interdisziplinär gemeinsam von Kardiologen und Herzchirurgen (Herzteam-Sitzung) gestellt werden. [3] Die Risikoabschätzung der operativen Mortalität erfolgt über Scoring-Systeme:

Scores zur Abschätzung des operativen Risikos

Basierend auf einer amerikanischen sowie einer europäischen Patientendatenbank wurden der STS-Score [29] (Society of Thoracic Surgeons, USA) und der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) zur Abschätzung der operativen Mortalität herzchirurgischer Eingriffe etabliert. Nashef et al. [30] konnten zeigen, dass das Mortalitätsrisiko beider Scores sehr gut übereinstimmt.

EuroSCORE wurde inzwischen durch den EuroSCORE II abgelöst, welcher das Outcome besser abschätzt als der ursprüngliche EuroSCORE⁷ [31]. Die operative Mortalität wurde definiert als Tod innerhalb der 30 postoperativen Tage innerhalb oder außerhalb des Krankenhauses, unabhängig von der stationären Aufenthaltsdauer [29].

Nach Wang et al. [32] ist der STS-Score, verglichen mit EuroSCORE und EuroSCORE II, der beste Prädiktor für Mortalität und Morbidität nach Mitralklappenchirurgie („replacement“ oder „repair“). Alle 3 genannten Risikoscores unterschätzen moderat die postoperativen Komplikationen, ausgenommen des Schlaganfalls [32]. Zwei Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass der EuroSCORE II und STS-Score bei isolierten Mitralklappenoperationen das Mortalitätsrisiko um das 2-3fache überschätzen [32] [33]. Eine stetige Anpassung der Risikoscores an veränderte Patientenpopulationen und verbesserte Therapieoptionen ist sicher indiziert.

⁷ Dieser ursprünglich entwickelte EuroSCORE wird auch logistischer EuroSCORE genannt.

Aktuell werden der STS- und EuroSCORE II für die Abschätzung des operativen Risikos in der Klinik verwendet. Für beide Scores gibt es im Internet online-Rechner:

- STS-Score: riskcalc.sts.org
- EuroSCORE II: www.euroscore.org/calc

Haan et al. [34] zeigten, dass die Mortalität bei Hochrisikopatienten – definiert mit einem STS-Score >10% – deutlich anstieg.

Transkatheterielle Therapien

Die interventionellen perkutanen katheterbasierten Therapieverfahren sind wichtiger Bestandteil der aktuellen klinischen Forschung. Die folgenden Kapitel befassen sich ausführlich mit dem entsprechenden Stand der klinischen Forschung. Im „repair“-Bereich (pMVR) ist MitraClip® von Abbott das einzige derzeit von der FDA (United States Food and Drug Administration) zugelassene System. Die AHA/ACC-Guidelines empfehlen dessen Anwendung (Empfehlungsgrad IIb) bei Patienten mit schwerer chronischer PMI im Stadium NYHA III-IV trotz optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie bei günstiger Mitralklappenmorphologie, einer guten Lebenserwartung (> 1 Jahr) und einem hohen operativen Risiko [26] [35].

Im „replacement“-Bereich gibt es derzeit verschiedene Ansätze in der Entwicklungsphase (wie CardiAQ von Edwards, Tiara von Neovasc, oder Tendyne von der gleichnamigen Firma), jedoch hat derzeit keines dieser Systeme eine Zulassung. Eine grundsätzliche Schwierigkeit bei der Entwicklung von „replacement“-Systemen scheint die Tatsache zu sein, dass die Mitralklappe – im Gegensatz etwa zur Aortenklappe – keine lokal eng begrenzte Funktionseinheit ist. Neben den Klappensegeln spielen die Chordae und die Papillarmuskeln eine wesentliche physiologische Rolle, die offenbar nicht einfach durch ein räumlich sehr eng begrenztes Klappenimplantat ersetzt werden können. Dazu kommt, dass sich

Sattelform und Zirkumferenz im Herzzyklus periodisch ändern, was mit einem konventionellen „replacement“-Implantat schwer abbildbar ist.

	Primary mitral regurgitation	Secondary mitral regurgitation
Causes	Disease of the valve (degenerative or rheumatic)	Disease of the ventricle (ischaemic or functional)
Medical therapy	None	GDMT for left ventricle dysfunction (ACE inhibitors, β blockers, aldosterone antagonists, resynchronisation if appropriate)
Indications for intervention (accepted)	Symptoms (any extent of severity); left ventricle dysfunction (ejection fraction <60%, end systolic dimension >40 mm)	Severe symptoms unresponsive to optimum GDMT
Indications for intervention (controversial)	Repairable valve*	NA
Type of intervention (surgical)	Repair if possible	Replacement†
Type of intervention (current catheter based)	MitraClip	MitraClip‡
Type of intervention (future catheter based)	Annuloplasty, chordae replacement, mitral valve replacement	Annuloplasty, chordae replacement, left ventricle remodelling devices, mitral valve replacement

GDMT=guideline-directed medical therapy. ACE=angiotensin converting enzyme. NA=not applicable. *>95% probability of durable repair with <1% operative risk.
†Replacement over repair if inferobasal aneurysm, severe leaflet tethering, or severe left ventricle dilatation. ‡Currently in Europe but not in the USA.

Abbildung 11: Zusammenfassung der therapeutischen Optionen [35]

Primäre MI

Rein medikamentenbasierte Therapie

Es gibt kein Medikament, welches bei chronischen PMI-Patienten für ein nachweislich verbessertes Langzeit-Outcome sorgt [6]. Die medikamentöse Therapie spielt bei der PMI – im Gegensatz zur SMI – eine untergeordnete Rolle. Symptomatische Patienten mit einer schweren PMI können von Diuretika und die Nachlast senkenden Medikamenten profitieren, jedoch stellt die Therapie der Wahl die Chirurgie dar [35].

Chirurgie

Patienten mit schwerer PMI und Symptomen oder einer linksventrikulären Dysfunktion (EF <60% oder enddiastolischer Durchmesser >40mm) sollten operativ behandelt werden, wobei „repair“ dem „replacement“ bevorzugt wird [35].

Tabelle 10 fasst die Indikationen zur chirurgischen Versorgung einer schweren primären MI gemäß der AHA/ACC- [26] und ESC-Leitlinien [36] zusammen:

Surgical indication	Strength of the indication according to ACC/AHA	Strength of the indication according to ESC
Symptoms with EF >30%	I	I
Asymptomatic with EF between 30–60%	I	I
Asymptomatic with LVESD ≥40 mm	I	I—however, cutoff is 45 mm
Asymptomatic with new-onset afib or sPAP ≥50 mmHg	IIa	IIa
Asymptomatic with likelihood of successful and durable repair without >95% with an expected mortality <1% at a Heart Valve Center of Excellence	IIa	NA
Mitral valve surgery is reasonable for asymptomatic patients with chronic severe primary MR (stage C1) and preserved LV function (LVEF >60% and LVESD <40 mm) with a progressive increase in LV size or decrease in EF on serial imaging studies	IIa	NA
Asymptomatic with flail leaflet and LVESD ≥40 mm when surgical risk is low and likelihood of repair is high	NA	IIa
Asymptomatic with LA dilation (≥60 mL/m ²) or exercise sPAP ≥60 mmHg when surgical risk is low and likelihood of repair is high	NA	IIb

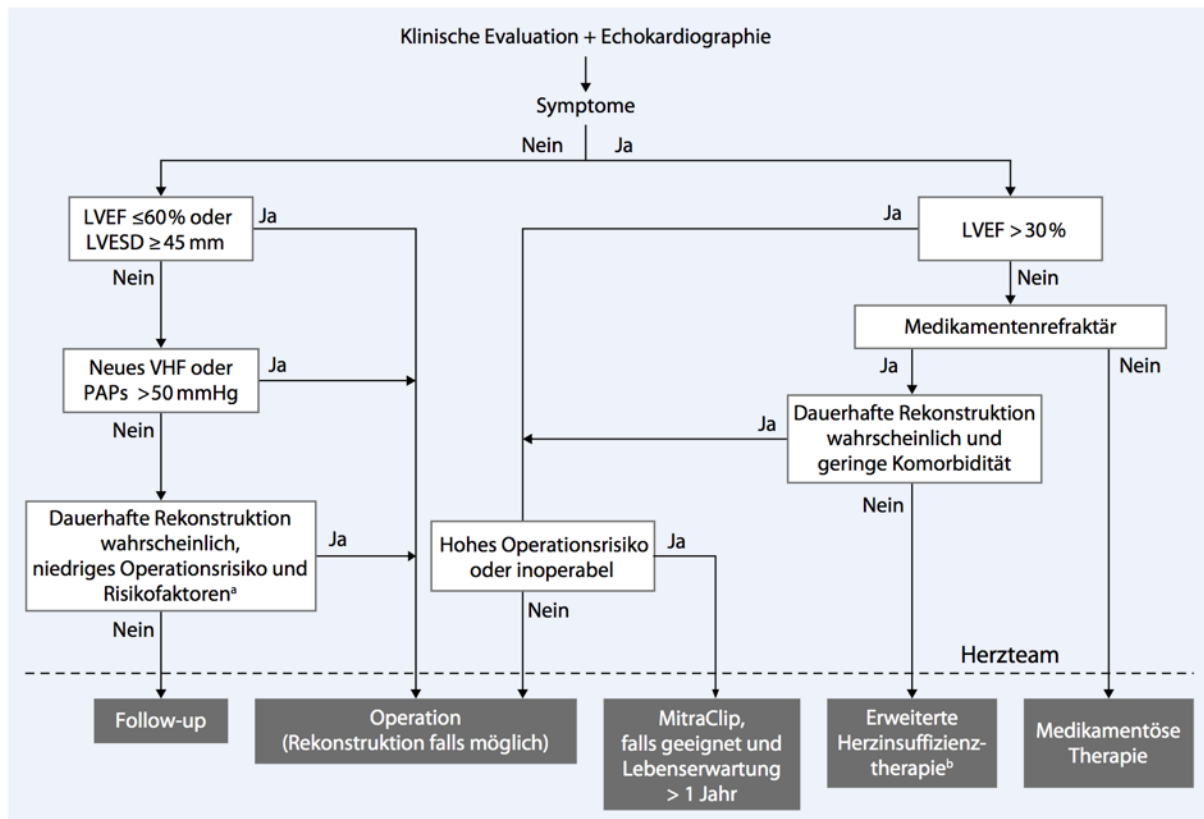
EF ejection fraction, LVESD left ventricle end-systolic diameter, LVEDD left ventricle end-diastolic diameter, sPAP systolic pulmonary artery pressure, LA left atrium, NA not applicable

Tabelle 10: Indikation für die chirurgische Behandlung schwerer PMI nach den AHA/ACC- und ESC-Richtlinien zusammengefasst von Harb et al. [6].

Transkatheterielle Therapien

Wie oben schon beschrieben, empfiehlt (Empfehlungsgrad IIb) die AHA/ACC-Guidelines bei schwerer PMI im Stadium NYHA III-IV trotz optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie bei günstiger Mitralklappenmorphologie, einer guten Lebenserwartung und einem hohen operativen Risiko die Therapie mittels MitraClip® [26].

Zusammenfassend zeigt Abbildung 12 den Entscheidungsbaum der Therapieoptionen bei schwerer primärer Mitralklappeninsuffizienz nach dem Konsensuspapier [3]. Daraus geht hervor, dass MitraClip® bei einem hohen chirurgisch-operativen Mortalitätsrisiko die favorisierte Therapieoption ist, ansonsten ist die chirurgische Therapie zu bevorzugen.



▲ Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz. ^aBei hoher Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Rekonstruktionsergebnis sollte die operative Rekonstruktion erwogen werden bei Patienten mit „flail leaflet“ und LVESD ≥ 40 mm; eine operative Rekonstruktion kann erwogen werden bei einer der folgenden Bedingungen: LV-Volumen ≥ 60 mL/m² KÖF und Sinusrhythmus oder pulmonaler Belastungshypertonus (PAPs ≥ 60 mmHg). ^bDie erweiterte Herzinsuffizienztherapie umfasst: kardiale Resynchronisation, ventrikuläres Assistdevice, kardiales Restraintdevice, Herztransplantation. LVEF „left ventricular ejection fraction“, LVESD „left ventricular end-systolic diameter“, KÖF Klappenöffnungsfläche, PAPs systolischer pulmonalarterieller Druck, VHF Vorhofflimmern

Abbildung 12: Therapieoptionen einer hochgradigen PMI nach [3]

Sekundäre MI

Medikamentöse Therapie

Die sekundäre MI wird bedingt und begleitet von einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion und/oder Dilatation des linken Ventrikels, sodass hier vorrangig die medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz nach den gültigen ESC-Leitlinien [36] optimiert werden sollte [3].

Revaskularisierung

Bei Ischämiezeichen sollte eine leitliniengerechte Revaskularisationstherapie erfolgen.

Resynchronisationstherapie

Bei Patienten mit einer Indikation zur Resynchronisationstherapie (siehe ESC-Guidelines [36]) kann hierdurch eine begleitende Mitralsuffizienz reduziert werden [37]. Die Mitralsuffizienz per se stellt jedoch keine Indikation für eine Resynchronisationstherapie dar; ist die Resynchronisationstherapie aufgrund z.B. eines Linksschenkelblock/hochgradig eingeschränkte ventrikuläre Pumpfunktion indiziert, sollte die Entwicklung der MI im Anschluss über 3 Monate beobachtet werden, bevor weitere therapeutische Schritte (Operation, katheterbasierte Interventionen) diskutiert werden. Unter der Resynchronisationstherapie versteht man in der Regel eine Devicetherapie mit Defibrillatoren und biventrikulärem Schrittmachersystem [3].

Chirurgie

Aufgrund der bestehenden Komorbiditäten und der teils hochgradig eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion ist das operative Risiko bei Patienten mit sekundärer MI in der Regel deutlich höher als bei Patienten mit einer primären MI [3].

Bei gleichzeitiger Indikation zur Bypassoperation kann die Indikation für eine operative Versorgung der Mitralklappe gestellt werden, da es zu keiner Verschlechterung der Überlebensrate (bzw. zu keiner Erhöhung der Mortalität) führt [3]. Die operative Versorgung durch eine Anuloplastie führt zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpleistung und einer Reduktion der linksventrikulären Dilatation [3]. Eine Observationsstudie von Ciarka et al. [38] zeigte jedoch eine relativ hohe Rezidivrate nach 2,6 Jahren mit 21 Patienten (Grad 2-4) von insgesamt 122 Patienten. Dies ist bei der sekundären MI auf die progredient verlaufende Herzinsuffizienz mit dementsprechenden Umbauvorgängen des linken Herzens zurückzuführen [3] [7].

Bei ischämischer sekundärer MI gibt es keine Evidenz für eine wesentliche akute sowie langfristige Besserung der MI durch Operation [39] [40],

begründet durch die Erkrankung des Ventrikels selbst [6]. Dabei gibt es bei der 1-Jahres-Überlebensrate keinen signifikanten Unterschied zwischen klappenerhaltenden („repair“) Operationen und dem operativen Klappenersatz („replacement“) [41].

Tabelle 11 zeigt die AHA-Guidelines bezüglich der operativen Versorgung von SMI-Patienten.

Recommendation	COR	LOE
Mitral valve surgery is reasonable for patients with chronic severe secondary MR (stages C and D) who are undergoing CABG or AVR.	IIa	C
It is reasonable to choose chordal-sparing MVR over downsized annuloplasty repair if operation is considered for severely symptomatic patients (NYHA class III to IV) with chronic severe ischemic MR (stage D) and persistent symptoms despite GDMT for HF.	IIa	B-R
Mitral valve repair or replacement may be considered for severely symptomatic patients (NYHA class II to IV) with chronic severe secondary MR (stage D) who have persistent symptoms despite optimal GDMT for HF.	IIb	B
In patients with chronic, moderate, ischemic MR (stage B) undergoing CABG, the usefulness of mitral valve repair is uncertain.	IIb	B-R

Tabelle 11: Indikation für die chirurgische SMI-Therapie nach den AHA/ACC-Richtlinien [26]

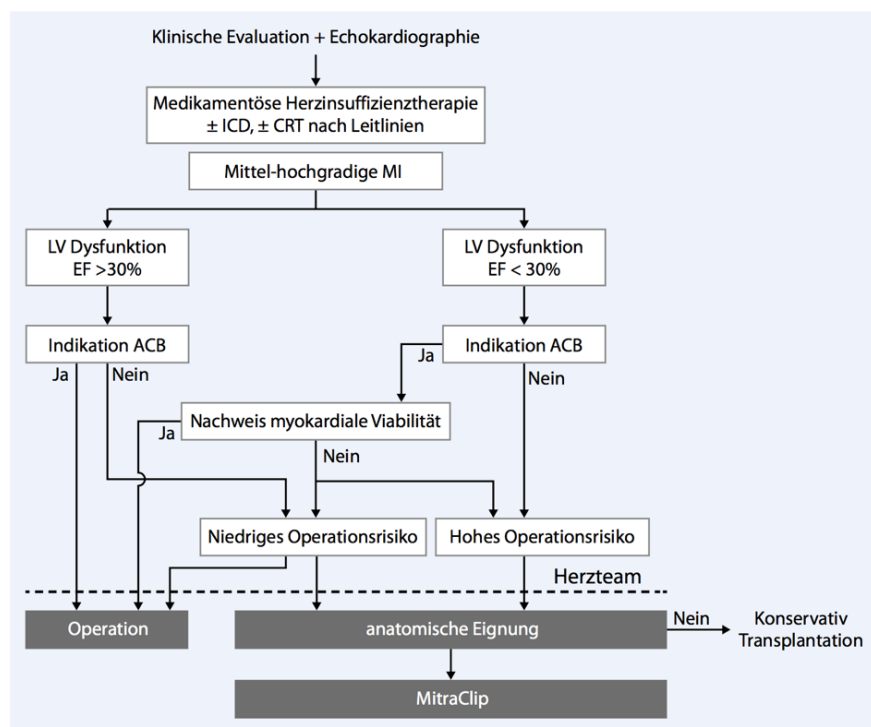
COR: Class of Recommendation; LOE: Level of Evidence; CABG: Coronary Artery Bypass Graft; AVR: Aortic Valve Replacement; GDMT: Guideline Determined Medical Therapy; HF: Heart Failure

Transkatheterielle Therapien

Ein sehr hohes operatives Risikoprofil, diverse Komorbiditäten, die Ablehnung einer operativen Versorgung durch den Patienten und viele weitere individuelle Faktoren führen dazu, dass bis zu 50% der Patienten nicht operativ versorgt werden können [42] [43]. Gleichzeitig sind die Verschlechterung der Symptomatik und die Prognose einer die Herzinsuffizienz begleitenden Mitralinsuffizienz bekannt, sodass in dieser Konstellation interventionelle Verfahren eine Alternative darstellen können [3]. Wie auch bei der primären MI kann der MitraClip® bei anatomischer Eignung [44] zum Einsatz kommen, jedoch besitzt er nach der Instruction

for Use⁸ in den USA keine Zulassung für die Behandlung der sekundären MI. In Europa stellt die SMI die häufigste Indikation für eine MitraClip®-Versorgung dar, welche in Europa sowohl für die PMI als auch für die SMI anerkannt ist [35]. Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie sowie die deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie [3] empfehlen bei hochgradigen, nicht-operablen MI mit anatomischer Eignung für das MitraClip®-Verfahren, dieses durchzuführen. Die Entscheidung der Inoperabilität (oder auch eines hohen Operationsrisikos) können nur von Kardiologen und Herzchirurgen gemeinsam im Rahmen einer Herzteam-Besprechung festgestellt werden [3], wie auch in der Instruction for Use⁹ des MitraClip® unter Abschnitt 1.0 beschrieben ist.

Der Therapie-Entscheidungsbaum nach dem Konsensuspapier [3] ist in Abbildung 13 dargestellt.



▲ Therapie der hochgradigen sekundären Mitralklappeninsuffizienz. ICD implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, CRT kardiale Resynchronisationstherapie, MI Mitralklappeninsuffizienz, LV linker Ventrikel, EF Ejektionsfraktion, ACB aortokoronarer Bypass

Abbildung 13: Therapieoptionen einer hochgradigen SMI nach [3]

⁸ http://www.abbottvascular.com/docs/ifu/structural_heart/eIFU_MitraClip.pdf

Mitral Regurgitation

Primary MR

Severe MR
Vena contracta ≥ 0.7 cm
RVol ≥ 60 mL
RF $\geq 50\%$
ERO ≥ 0.4 cm²
LV dilation

Progressive MR (stage B)
Vena contracta < 0.7 cm
RVol < 60 mL
RF $< 50\%$
ERO < 0.4 cm²

Secondary MR

CAD Rx
HF Rx
Consider CRT

Symptomatic severe MR (stage D)

Asymptomatic severe MR (stage C)

Progressive MR (stage B)

Symptomatic (stage D)

Asymptomatic (stage C)

LVEF $> 30\%$

LVEF 30% to $\leq 60\%$ or LVESD ≥ 40 mm (stage C2)

LVEF $> 60\%$ and LVESD < 40 mm (stage C1)

New-onset AF or PASP > 50 mm Hg (stage C1)

Progressive increase in LVESD or decrease in EF

Likelihood of successful repair $> 95\%$ and expected mortality $< 1\%$

Persistent NYHA class III-IV symptoms

MV Surgery* (IIb)

MV Surgery* (I)

MV Surgery (IIa)

MV Repair (IIa)

Periodic Monitoring

MV Surgery* (IIb)

Periodic Monitoring

Class I

Class IIa

Class IIb

American Heart Association

AF indicates atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; EF, ejection fraction; ERO, effective regurgitant orifice; HF, heart failure; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESD, left ventricular end-systolic diameter; MR, mitral regurgitation; MV, mitral valve; NYHA, New York Heart Association; PASP, pulmonary artery systolic pressure; RF, regurgitant fraction; RVol, regurgitant volume; and Rx, therapy.

Ein wesentlicher Unterschied zu dem deutschen Konsensuspapier [3] ist die fehlende MitraClip®-Therapieoption bei sekundärer MI (vgl. Abbildung 13), was wahrscheinlich der Tatsache geschuldet ist, dass MitraClip® in den USA für SMI nicht zugelassen ist. In diesem Zusammenhang ist die COAPT-Studie zu erwähnen, mit deren Ergebnissen in den USA auch die SMI-Indikation für MitraClip® zugelassen werden soll.

Minimalinvasive Therapieoptionen

Derzeit werden drei⁹ CE-zertifizierte pMVR-Systeme in relevantem Umfang klinisch eingesetzt (Tabelle 12, Abbildung 16).

Produkt	Hersteller	Indikation	CE
MitraClip®	Abbott	inoperabel PMI inoperabel SMI	CE 2008
Carillion® Mitral Contour System®	Cardiac Dimensions	inoperabel SMI	CE 2011
NeoChord DS1000	NeoChord	operabel PMI	CE 2013

Tabelle 12: Aktuell CE-zertifizierten pMVR-Systeme

Das „Cardioband“ der israelischen Firma Valtech wurde 2015 CE-zertifiziert, ist jedoch nach dem kardiologischen Jahresbericht der Universitätsmedizin Mainz [45] bis Ende 2016 nur in 15 Patienten eingesetzt worden. Mindestens zwei weitere Systeme (Harpoon von Harpoon Medical und Pascal von Edwards) sind in der Entwicklung, aber noch nicht CE-zertifiziert. Eine Übersicht zu weiteren Ansätzen findet sich bei Feldman T et al. [46].

In der klinischen Studie, die Gegenstand dieser Arbeit ist, kam MitraClip® zum Einsatz. Nach aktuellen Daten aus dem Jahr 2017 [5] wurden bisher weltweit mehr als 45.000 Patienten mit MitraClip® behandelt. Nach Maisano et al. [47] und [43] ist SMI die Hauptindikation für MitraClip®, was durch die Ergebnisse der ACCESS-EU Studie mit 567 Hochrisikopatienten [48], die hauptsächlich unter SMI litten, gestützt wurde. SMI ist mit 64% die häufigste MitraClip®-Indikation (Abbildung 15), obwohl der ätiologisch bedingte Anteil der SMI an der Mitralinsuffizienz nur 23% beträgt [17], siehe Tabelle 3.

⁹ 2018 wurde der neue MitraClip® XTR, welcher eine Folgeentwicklung des 2008 zugelassenen MitraClip® NTR mit Verbesserungen der Handhabbarkeit darstellt, für die klinische Anwendung in Europa zugelassen. Beide Implantate werden hier als ein MitraClip®-System zusammengefasst; in dieser Arbeit kam nur die NTR-Version zum Einsatz.

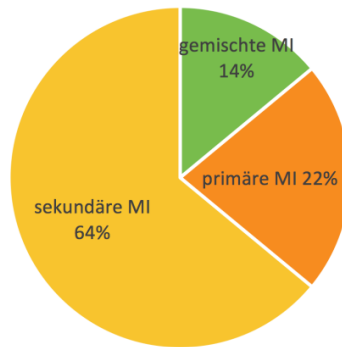


Abbildung 15: Die häufigste Indikation für MitraClip® ist SMI [5].

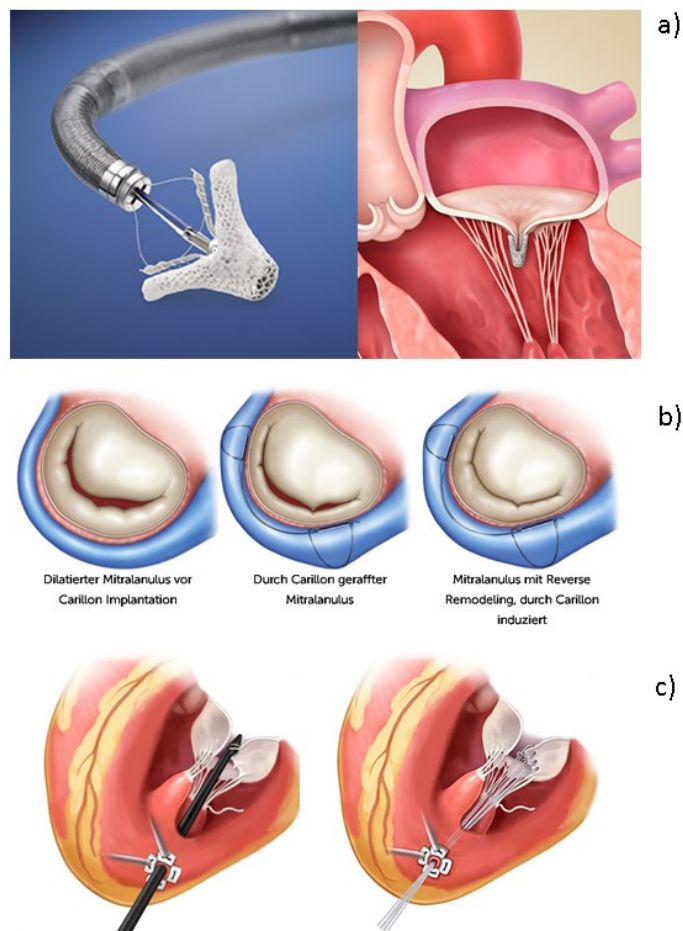


Abbildung 16: Aktuell CE-zertifizierte pMVR-Produkte:

a) MitraClip® von Abbott^{10 11}

b) Das Carillon® Mitral Contour System der Firma Cardiac Dimension¹².

c) Das Neochord DS1000 der Firma Neochord zur Implantation künstlicher Chordae¹³

¹⁰ <https://www.vascular.abbott/us/products/structural-heart/mitraclip-mitral-valve-repair.html>

¹¹ http://mitraclip.com/can_the_mitraclip_procedure_help_me

¹² <http://www.cardiacdimensions.com/physicians/?lang=de>

¹³ <https://neochord.com/mitral-valve-repair/patient/treatment/>

Aus dem Vergleich der Daten aus Tabelle 3 (vgl. Seite 15) und Abbildung 15 (vgl. Seite 35) geht hervor, dass die Wahrscheinlichkeit für den Einsatz von MitraClip® bei SMI-Patienten grob geschätzt etwa um den Faktor 7,5 größer ist, als bei PMI-Patienten (siehe Anhang B).

Vor der Darstellung der Studie und ihrer Ergebnisse wird im folgenden Kapitel der MitraClip® beschrieben.

2.3 MitraClip®

MitraClip® wurde von der Firma Evalve Inc., Menlo Park, Kalifornien, USA als minimalinvasives „repair“-System für den Einsatz bei Mitralsuffizienz entwickelt und war das erste zertifizierte pMVR-System auf dem Markt.

Der Ansatz, der heute im Englischen unter „edge-to-edge leaflet repair“ bekannt ist, geht auf eine von Alfieri et al. veröffentlichte chirurgische Technik zurück, in der man anteriores und posteriores Mitralsegel punktuell fixiert und auf diese Weise zwei separate, kleinere Mitrallöffnungen schafft [49] [50]. Diese Technik wurde ursprünglich zur Behandlung von PMI-Patienten eingesetzt, oftmals in Kombination mit einem Anuloplastierung. Die Autoren berichten von 260 Patienten, die mit diesem chirurgischen Verfahren behandelt wurden und eine 5-Jahres Überlebensrate von $94,4 \pm 2,59 \%$ hatten.

2.3.1 Das Instrument und das Implantat

Das MitraClip®-System¹⁴ erlaubt ein minimalinvasives „edge-to-edge leaflet repair“, wie es seinem Prinzip nach für die Chirurgie beschrieben wurde [49]. Die punktuelle Fixierung des anterioren mit dem posterioren Mitralsegel erfolgt durch einen Clip, der in Abbildung 17 A-C dargestellt ist. Der Clip selbst besteht aus einer metallischen Cobalt-Chrom-Legierung, ist mit einem Polypropylen-Gewebe überzogen und hat zwei 8mm lange Arme,

¹⁴ Eine detaillierte technische Beschreibung findet sich in der Bedienungsanleitung: http://www.abbottvascular.com/docs/ifu/structural_heart/eIFU_MitraClip.pdf

die beide Mitralsegel fixieren können. Der Clip ist auf ein steuerbares Einführsystem montiert (Abbildung 17 D), das durch einen steuerbaren 24F-Führungskatheter zunächst in das rechte Atrium manövriert wird.

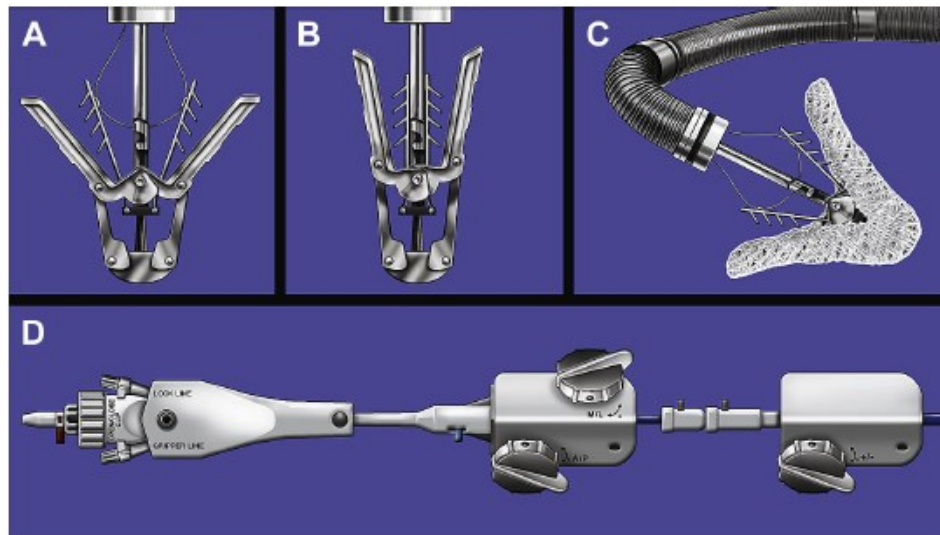


Abbildung 17: MitraClip®-System nach [46]

A) Das Implantat in halb geöffnetem Zustand (Das Coating ist in A und B weggelassen).

B) Das Implantat in geschlossenem Zustand.

C) Der MitraClip® ist an das Einführsystem gekoppelt, das aus dem distalen Ende des Führungskatheters herausgeführt wird.

D) Eine steuerbare Mechanik ermöglicht die Manövrierbarkeit des Einführsystems und des Führungskatheters.

Nach einer Septum-Punktion wird der MitraClip® über das linke Atrium mit geöffneten Armen durch die Öffnung der Mitralklappe geführt (Abbildung 18 A) und anschließend langsam in das linke Atrium zurückgezogen. Dabei rutschen die beiden Mitralsegel in die geöffneten Fixationsarme, die dann geschlossen werden (Abbildung 18 B).

Vor dem Lösen des montierten Clips von dem Einführkatheter kann die nach dem Setzen des Clips verbleibende Mitralinsuffizienz überprüft und der Clip gegebenenfalls repositioniert werden. Auch wird in vielen Fällen mehr als ein Clip¹⁵ gesetzt, um ein optimales Ergebnis zu erzielen (dabei wird als Größenordnung 20% Restinsuffizienz genannt [46]).

¹⁵ Feldman und Young [46] erwähnen, dass Abbott (zumindest zur Zeit der Publikation 2014) pro Prozedur und nicht pro Clip abrechnet, sodass eine Prozedur mit mehreren Clips nicht teurer ist.

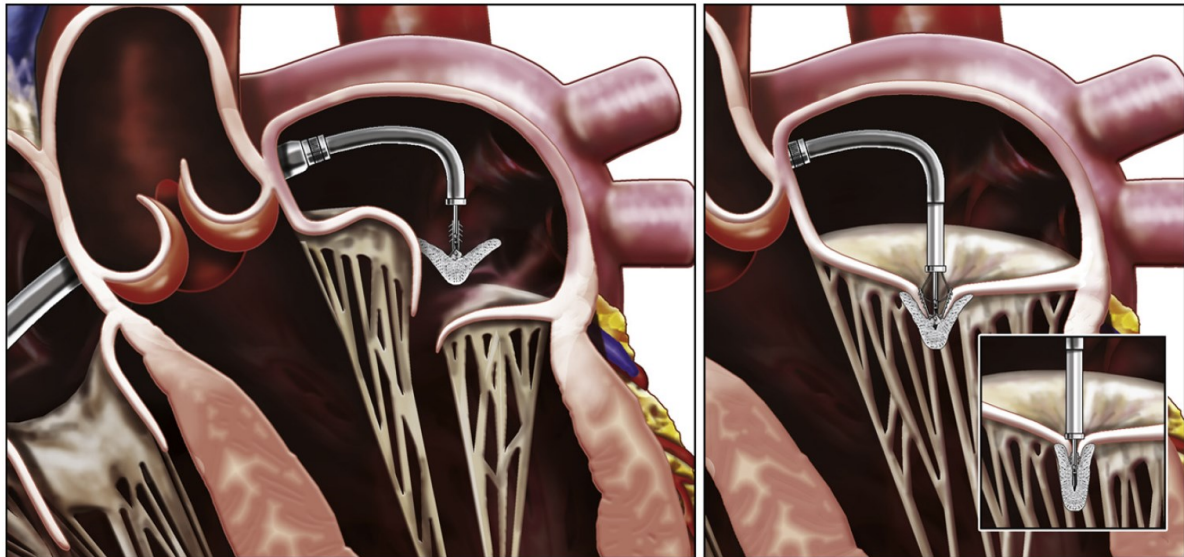


Abbildung 18: Schematische Darstellung zur Positionierung des MitraClip® [46]

2.3.2 Kontraindikationen und Komplikationen des MitraClip®

Die deutsche Instruction for use (Version 07/2015¹⁶) empfiehlt das MitraClip®-System zur Wiederherstellung einer unzureichenden Mitralklappenfunktion durch Gewebeapproximation. Als Kontraindikationen werden genannt:

- Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber dem Einsatz von Gerinnungshemmern während des Eingriffs oder der Behandlung mit Thrombozytenhemmern nach dem Eingriff
- Aktive Endokarditis der Mitralklappe
- Rheumatische Erkrankungen der Mitralklappe
- Intrakardialer Thrombus, Thrombus der Vena cava inferior oder der Vena femoralis

¹⁶ Die IfU wurde einem Produkt entnommen, das im Januar 2017 in Deutschland klinisch eingesetzt wurde.

Es wird gewarnt vor folgenden anatomischen Gegebenheiten, welche unter Umständen eine suboptimale Einführung in die Klappensegel und/oder Implantation des MitraClip® bedingen.

- Schwere Verkalkungen der Klappensegel im Greifbereich
- Schwere Verkalkungen des Anulus und/oder der Strukturen unterhalb der Klappe, wie z.B. der Chordae tendineae
- Stark eingeschränktes posteriores Klappensegel
- Gespaltener oder perforierter Greifbereich (cleft)
- Fail-Höhe der Klappensegel $\geq 10\text{mm}$ und/oder Fail-Weite der Klappensegel $\geq 15\text{mm}$
- Koaptationslänge $< 2\text{mm}$
- Intrakardiale Masse

Hierdurch ergeben sich erhöhte Risiken für schwere unerwünschte Nebenwirkungen, eine potentiell längere Eingriffsdauer, Gewebeverletzung und/oder Verschlimmerung der MI, welche u.U. eine weitere MitraClip®-Intervention oder herzchirurgische Operation erfordern.

Bei einem Öffnungsbereich der Mitralklappe¹⁷ $< 4\text{ cm}^2$ sowie einem primären Regurgitationsjet außerhalb des A2-P2-Bereichs und/oder Vorhandensein eines klinisch signifikanten zweiten Jets kann es ebenfalls vermehrt zu unerwünschten Ereignissen – wie unter anderem der Mitralstenose – kommen.

Potentielle Komplikationen und unerwünschte Ereignisse sind in Tabelle 13 aufgelistet.

¹⁷ Die Öffnungsfläche der Mitralklappe $\geq 4\text{ cm}^2$ stellt einen der 5 anatomischen Bedingungen – sog. EVEREST-Kriterien – für die MitraClip®-Implantation dar (vgl. Abbildung 20).

Allergische Reaktion (Anästhetikum, Kontrastmittel, Heparin, Nickellegierung, Latex)	Lymphatische Komplikation
Aneurysma oder Pseudoaneurysma	Medikamentenreaktion auf Thrombozytenaggregations-/Koagulationshemmer/Kontrastmittel
Arrhythmien	Mesenterialinfarkt
Arteriovenöse Fistel	MitraClip kann nicht in Zielgewebe eingesetzt werden
Atemversagen/Atelektase/Pneumonie	Mitralstenose
Befestigung des Implantats an nur einem Klappensegel (Single Leaflet Device Attachment, SLDA)	Multiorganversagen
Blutungen	Myokardinfarkt
Dauerangina	Niedriger/hoher Blutdruck
Dauerventilation	Niereninsuffizienz oder -versagen
Dyskinesie	Notfall-Herzoperation
Dyspnoe	Ödem
Eine Transfusion erfordernde Blutung	Ösophagusperforation oder -striktur
Embolie (Luft, Thromben, MitraClip-Implantat)	Ösophagusreizung
Embolische Verschleppung von Komponenten des MitraClip-Systems	Periphere Ischämie
Endokarditis	Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)
Erosion, Migration oder Fehlposition des MitraClip	Schmerzen
Fieber oder Hyperthermie	Schock, anaphylaktische oder kardiogen
Gastrointestinale Blutung oder Infarkt	Schwindelgefühl
Gefäßperforation oder -ruptur	Septikämie
Gefäßspasmus	Thrombose des MitraClip-Implantats
Gefäßtrauma, -dissektion oder -okklusion	Tiefe Venenthrombose (TVT)
Hämatom	Tod
Hämolyse	Übelkeit/Erbrechen
Harnwegsinfektion	Verdrängung von bereits vorhandenen Implantaten
Hautverletzung oder Gewebeveränderungen aufgrund Kontakt mit ionisierender Strahlung	Verflechtung/Riss der Chordae tendinae
Herzperforation	Verletzung der Mitralklappe
Herzstillstand	Verschlimmerung der Herzinsuffizienz
Herztamponade/Perikarderguss	Verschlimmerung der Mitralklappeninsuffizienz
Infektion und Schmerzen an der Inzision	Vorhofflimmern
Infektion und Schmerzen an der Einführungsstelle	Vorhofseptumdefekt, der eine Intervention erfordert
Koagulopathie	Wechsel zur standardmäßigen Klappenchirurgie
Komponenten des MitraClip-Systems können nicht entfernt werden	Wunddehiszenz
Lungenstauung	
Lungenthromboembolie	

Tabelle 13: Potentielle Komplikationen des MitraClip®-Eingriffs (nach deutscher Instruction for use (07-2015))

2.3.3 Klinische Erfahrung mit MitraClip®

MitraClip® ist das „älteste“ pMVR-System, wurde 2003 erstmals implantiert und nachfolgend in zahlreichen klinischen Studien und Registries untersucht (Abbildung 19).

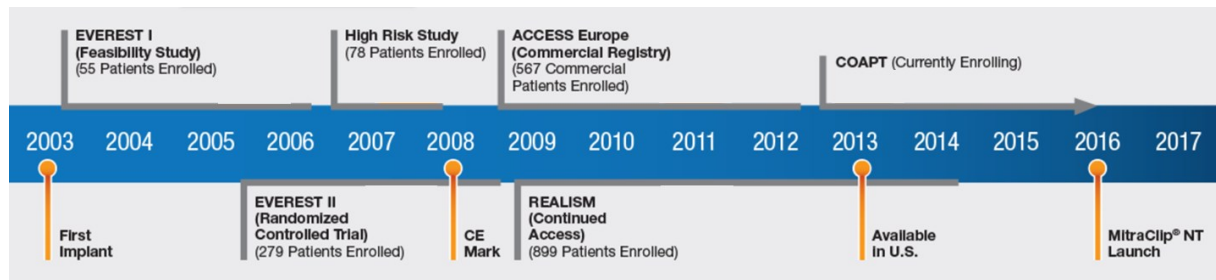


Abbildung 19: Die wichtigsten klinischen Studien und Register mit MitraClip® auf dem Zeitstrahl¹⁸.

EVEREST I: erste klinische Erfahrungen mit MitraClip®

EVEREST I war die erste prospektive, multizentrische Registry, in der (maximal 2) MitraClip® bei Patienten mit MI-Schweregrad 3+ bis 4+ eingesetzt wurde. Zwischen Juli 2003 und Februar 2006 wurden 55 Patienten inkludiert; die Ergebnisse bis einschließlich 5-Jahres-FollowUp sind in „ClinicalTrials.gov“¹⁹ beschrieben. Im Rahmen dieser Studie wurden weitere Patienten inkludiert und im Jahr 2009 publizierten die EVEREST I-Investigatoren die Ergebnisse ihrer Registry mit inzwischen 107 Patienten [51]: nach 12 Monaten waren 66% der erfolgreich behandelten Patienten noch am Leben, hatten keine Nachoperation erfahren und befanden sich im Bereich der MI-Schweregraden 1+ oder 2+. Ähnliche Ergebnisse berichteten auch andere Autoren [52] und [53], allerdings mit sehr kleinen Patientenzahlen (27 bzw. 31 Patienten).

EVEREST II RCT: Vergleich MitraClip® vs. Chirurgie

Noch vor Abschluss der Inklusion aller 55 Patienten der EVEREST I wurde die „EVEREST II RCT“ gestartet. Zwischen September 2005 und November 2008 wurden 279 Patienten inkludiert. EVEREST II RCT war die erste prospektive, multizentrische Studie, in der MitraClip® gegen das Standardverfahren der Mitralklappenchirurgie (im Verhältnis 2:1) randomisiert wurde.

¹⁸ nach http://mitraclip.com/hcp/tmvr_mitraclip_therapy/clinical_experience

¹⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00209339?cond=Everest+I&rank=1>

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind ausführlich bei Mauri et al. [44] beschrieben. Darunter sind fünf anatomische Einschlusskriterien, auf die in der Literatur immer wieder als „EVEREST-Kriterien“ referenziert wird (Abbildung 20).

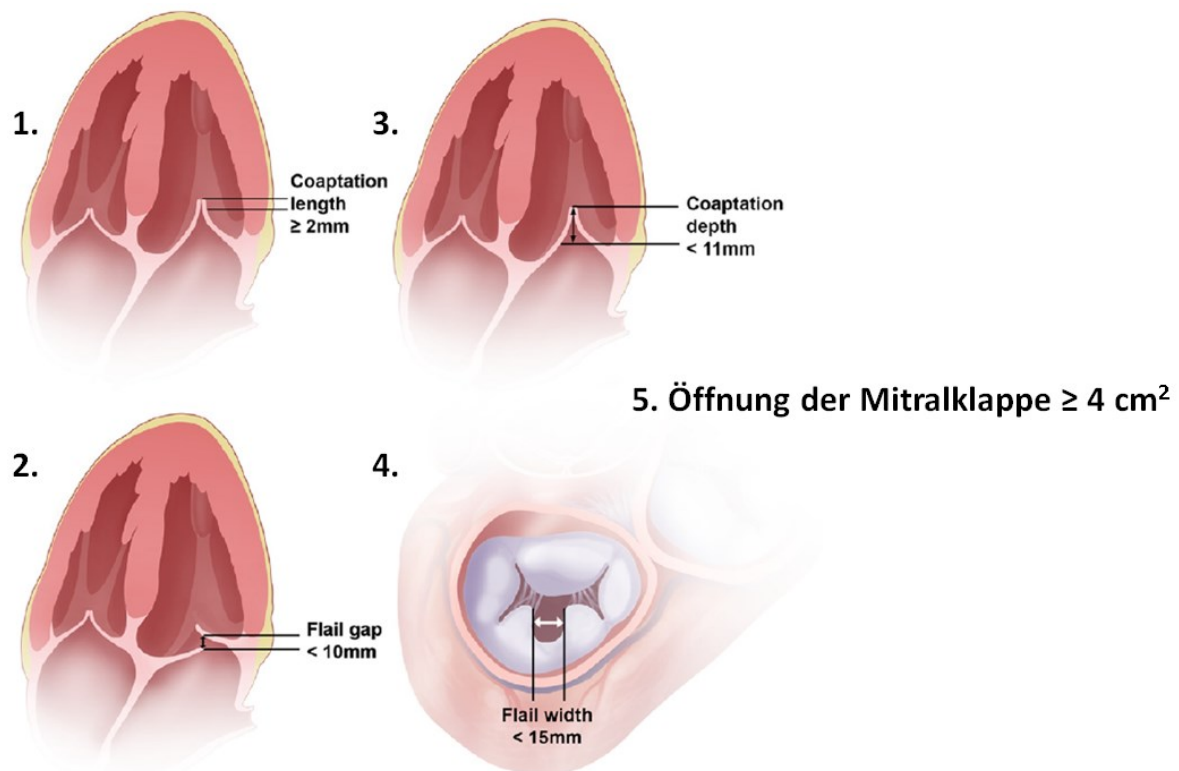


Abbildung 20: Die anatomischen EVEREST-Kriterien für die Implantation von MitraClip® nach [51].

In der MitraClip®-Gruppe litten 27% der Patienten unter SMI und 73% unter PMI; die entsprechenden Werte in der Chirurgie-Gruppe waren 22,5% und 78%. Die Ergebnisse sind von Feldman et al. [54] zusammengefasst:

Der **primäre Sicherheits-Endpunkt** der Studie war Ausbleiben von MAEs²⁰ bis 30 Tage nach Implantation bzw. Operation. In den ersten 30 Tagen traten bei 15% der MitraClip®-Patienten MAEs auf, bei den

²⁰ MAE: „Major Adverse Events“, hier definiert als Tod, Myokardinfarkt, Nachoperation nach nicht erfolgreicher Mitralklappenchirurgie, Herzchirurgie aufgrund von Komplikationen, Schlaganfall, Nierenversagen, schwere Wundinfektion, künstliche Beatmung >48 Stunden, Chirurgie aufgrund gastrointestinaler Komplikation, neu einsetzendes permanentes Vorhofflimmern, Sepsis und Transfusion von mehr als 1 Blutprodukt [54].

chirurgischen Patienten waren es 48% ($p < 0,001$). Der Grund für das schlechtere Resultat in der Chirurgie-Gruppe ist (siehe Table 2 aus [54]) die im Vergleich zur MitraClip®-Gruppe deutlich höhere Zahl an Bluttransfusionen mit >1 Blutprodukten.

Der **primäre Wirksamkeits-Endpunkt** der Studie war Ausbleiben von Tod, von Mitralklappenoperation infolge Fehlfunktion der Mitralklappe sowie von MI-Schweregrad 3+ oder 4+ nach 12 Monaten. Dieser Endpunkt wurde von 55% der MitraClip®-Patienten und von 73% der Chirurgiepatienten erreicht ($p = 0,007$). Der Grund für das schlechtere Abschneiden der MitraClip®-Gruppe ist (siehe Table 2 aus [54]) offenbar die relativ hohe Zahl der Operationen aufgrund von Klappenfehlfunktion (MitraClip®-Gruppe: 20%, Chirurgie-Gruppe: 2%, $p < 0,001$). Die Rate der Todesfälle bis 12 Monate war mit 6% in beiden Gruppen gleich; auch der Anteil der Patienten mit den MI-Schweregraden 3+ und 4+ war anähernd gleich (21% MitraClip®-Gruppe vs. 20% Chirurgie-Gruppe, $p = 1,00$).

Im Jahr 2013 veröffentlichten die Investigatoren der EVEREST II RCT ein 4-Jahres-FollowUp [55] und 2015 ein 5-Jahres-Ergebnisse dieser Studie [56]: Nach 5 Jahren waren die Bedingungen des primären Endpunkts der Wirksamkeit in der MitraClip®-Gruppe von 44,2% der Patienten erreicht und von 64,3% der chirurgischen Gruppe ($p = 0,01$), was bzgl. „Efficacy“ zunächst klar die chirurgische Therapie favorisiert. Zwei Beobachtungen in dieser Studie sind allerdings bemerkenswert:

1. Die Autoren dieser Studie [56] haben nach 1, 4 und 5 Jahren Subgruppenanalysen ausgewertet, von denen die nach 5 Jahren in Abbildung 21 wiedergegeben ist. Bemerkenswert ist der jeweils statistisch signifikante ($p < 0,05$) Unterschied zwischen Patienten <70 Jahren und ≥ 70 Jahren, zwischen primärer (degenerativer) und sekundärer (funktioneller) MI sowie zwischen Patienten mit LVEF $<60\%$ bzw. ohne Linksherzinsuffizienz (LVEF $\geq 60\%$). Demnach profitieren von der MitraClip®-Therapie insbesondere ältere Patienten

(>70 Jahre), die unter einer SMI leiden und vielleicht zusätzlich noch unter einer Linksherzinsuffizienz (LVEF <60%). Diese Patientengruppe hat nach [56] ähnliche klinische Ergebnisse, wie die entsprechende Chirurgie-Gruppe.

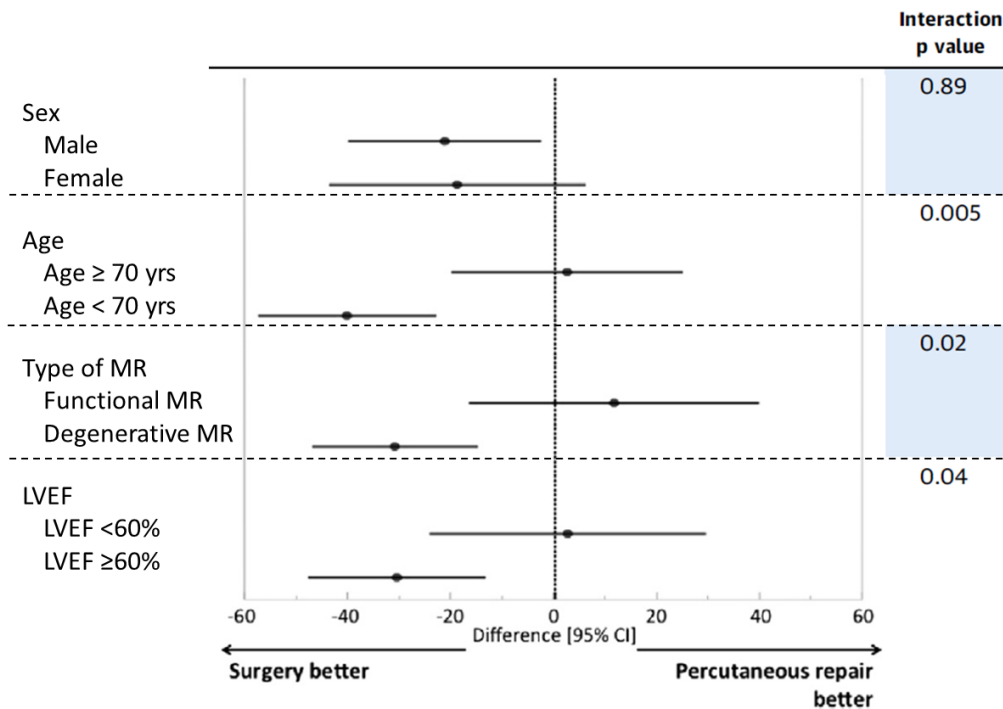


Abbildung 21: Subgruppenanalyse in EVEREST II RCT zum 5-Jahres-FollowUp (nach Table 4 aus [56]).

2. Betrachtet man nur die Patienten im Langzeitverlauf, die nach 12 Monaten ohne Ereignis²¹ waren, so wurden die Kriterien des Wirksamkeitsendpunkts nach 5 Jahren in der MitraClip®-Gruppe von 69% der Patienten erreicht und in der Chirurgie-Gruppe von 75%, was durchaus vergleichbar erscheint. In dieser Betrachtung war die Zahl der Todesfälle in beiden Gruppen nahezu identisch (MitraClip®-Gruppe 16,1%, Chirurgie-Gruppe 16,7%, $p > 0,99$) (siehe Table 2 aus [56]).

²¹ Mit Ereignis sind in dieser Studie [64] gemeint: kein Tod, kein chirurgischer Eingriff aufgrund von MV-Dysfunktion, keine MI Grad 3+ oder 4+ (Primärer Endpunkt der EVEREST II-Studie).

Aus letzterem Punkt schlossen die Investigatoren der EVEREST II RCT, dass die MitraClip®-Gruppe langzeitstabile klinische Ergebnisse liefert, die der Chirurgie-Gruppe vergleichbar sind, sofern innerhalb der ersten 12 Monate keine Ereignisse eingetreten sind.

De Bonis et al. [57] versuchten diese Ergebnisse zu verifizieren, indem sie 143 Patienten mit SMI und initial erfolgreicher Prozedur mit MI-Schweregrad <2+ (nach MitraClip® oder OP) im Langzeitverlauf untersuchten („De Bonis-Experience“). Die Ergebnisse dieser Autoren konnten die aus der EVEREST II RCT gefolgerte Langzeitstabilität (sofern nach 12 Monaten kein Ereignis vorlag) in Bezug auf Mortalität und MI-Schweregrad nicht bestätigen (Abbildung 22, Abbildung 23.)

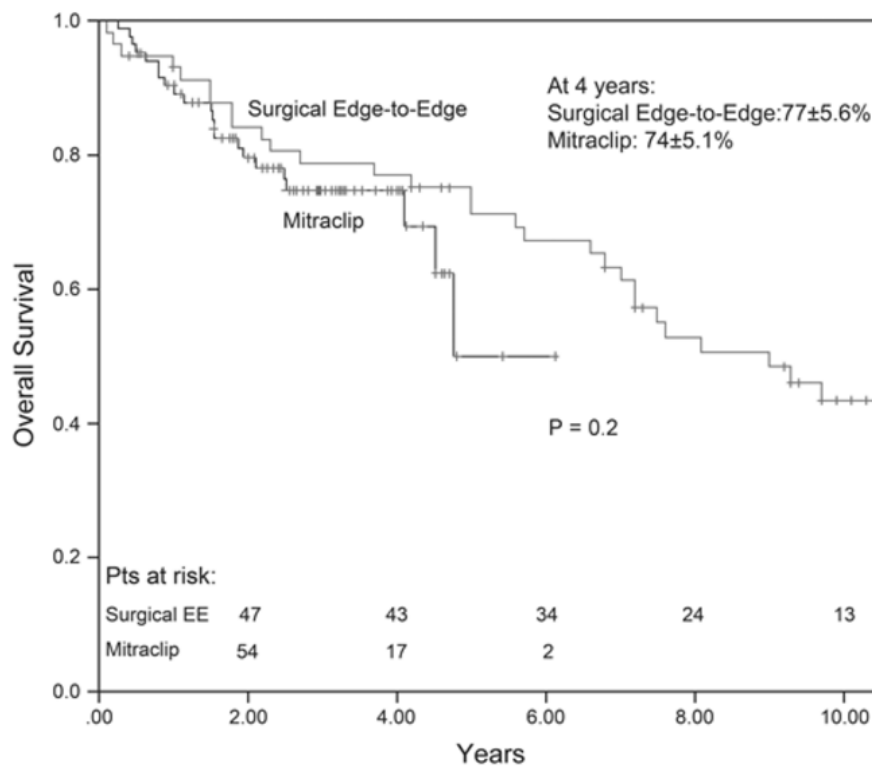


Abbildung 22: Entwicklung der Überlebensrate über der Zeit [57]

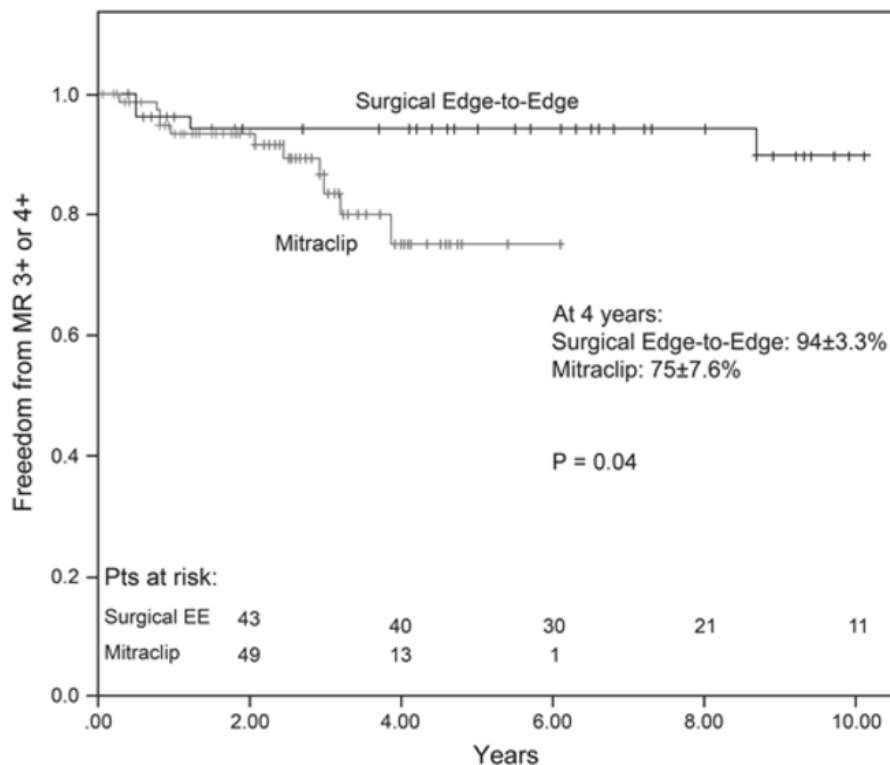


Abbildung 23: Entwicklung des MI-Schweregrades über der Zeit [57]

2017 publizierten Alozie et al. [58] eine Studie („Alozie-Experience“) mit je 42 Patienten im Alter von >80 Jahren in einem MitraClip®-Arm und einem Chirurgie-Arm (MitraClip®-Arm $82,2 \pm 1,65$ Jahre, Chirurgie-Arm $81,7 \pm 1,35$ Jahre) und stellten fest, dass die Mortalität im MitraClip®-Arm nach 12 Monaten höher ist, als im Chirurgie-Arm (Abbildung 24).

Die oben beschriebenen Studien EVEREST II RCT [54], De Bonis [57] und Alozie [58] erlauben einen direkten Vergleich der beiden alternativen Therapieformen MitraClip® und Chirurgie, wenn auch mit der Limitation niedriger Patientenzahlen. Die EVEREST II RCT Daten zeigen in der MitraClip®-Gruppe bis 12 Monate zwar eine deutlich höhere Zahl notwendig gewordener chirurgischer Korrekturen aufgrund von Klappenfehlfunktion, nach 12 Monaten „stabilisiert“ sich jedoch das Ergebnis und zwischen 12 Monaten und 5 Jahren erscheinen beide Therapiealternativen in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit praktisch äquivalent. Diese Langzeitstabilität konnte in den Erfahrungen von De Bonis [57] und Alozie [58] allerdings nicht bestätigt werden.

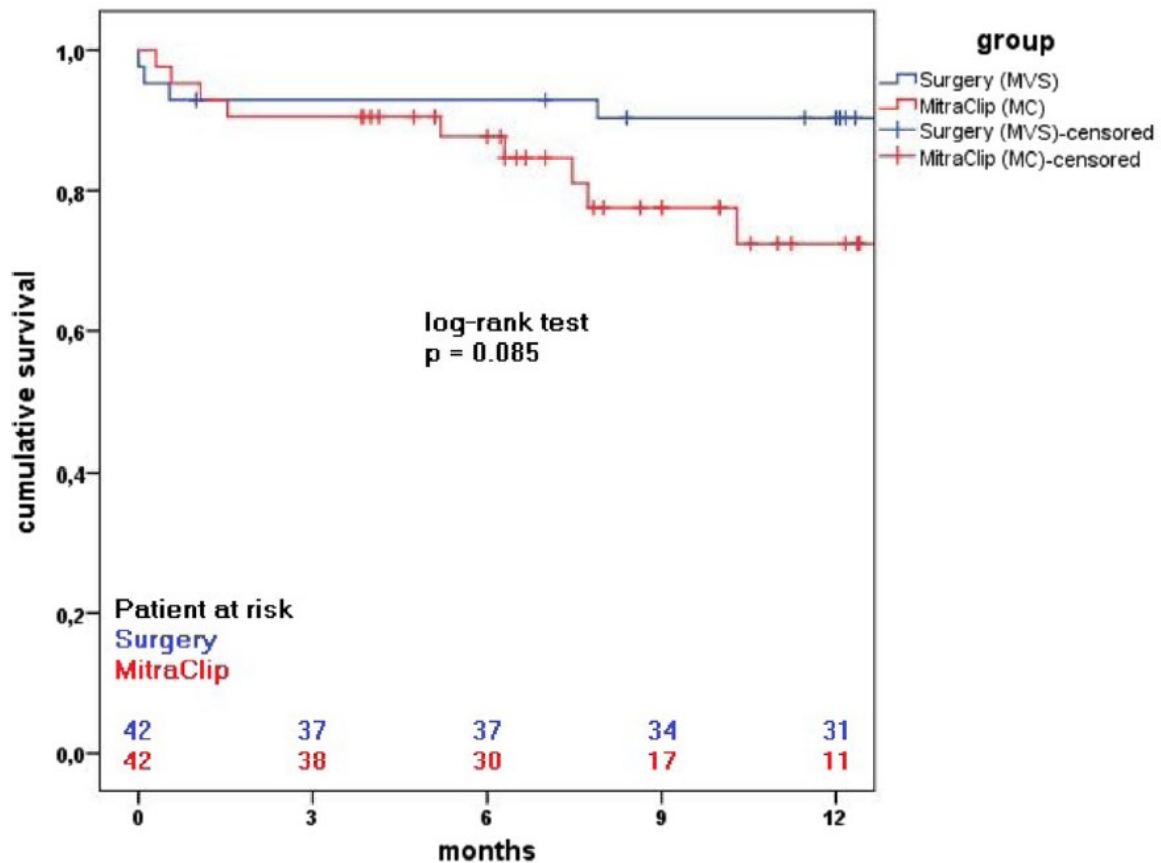


Abbildung 24: Überlebensrate der MitraClip®-Gruppe und der Chirurgie-Gruppe nach 12 Monaten [58]

Der Grund für diese Diskrepanz könnte in prognostisch günstigeren Baseline-Daten der EVEREST II RCT liegen. So betrug dort der Anteil der Patienten in den NYHA-Klassen III und IV nur etwa 50%, während dieser Anteil bei der De Bonis-Experience und der Alozie-Experience etwa bei 80% lag. Der Anteil der Diabetiker war bei EVEREST II RCT mit etwa 10% deutlich kleiner als bei der Alozie-Experience (MitraClip®-Gruppe: 42,9% und Chirurgie-Gruppe 33,3%), jedoch bestreitet Coleman [59] einen Einfluss von Diabetes Mellitus und Dyslipidämie auf die Mitralinsuffizienz. Ferner hatten beide Gruppen der EVEREST II RCT sehr gute LVEF-Baseline-Werte (MitraClip®-Gruppe: $60,0 \pm 10,1\%$ / Chirurgie-Gruppe: $60,6 \pm 11,0\%$) im Vergleich zur De Bonis-Experience (MitraClip®-Gruppe: $28 \pm 9,7\%$ / Chirurgie-Gruppe: $28 \pm 6,5\%$) und zur Alozie-Experience (MitraClip®-Gruppe: $47,6 \pm 14,2\%$ / Chirurgie-Gruppe: $53,4 \pm 14,3\%$).

Im Langzeitverlauf scheint die Therapieoption „Mitralklappen-Chirurgie“ der Alternative MitraClip® sowohl in Bezug auf die Mortalität, als auch auf die rezidivierende Insuffizienz wenigstens leicht überlegen zu sein.

Auf der anderen Seite werden bis zu 50% der MI-Patienten aufgrund des Risikos bedingt durch hohes Patientenalter, Herzinsuffizienz oder Komorbiditäten nicht chirurgisch behandelt [42] [28] und die Überlebensrate rein konservativ behandelter MI-Patienten ist nach 12 Monaten mit 67,6% deutlich schlechter, als die der Chirurgie-Patienten (85,2%) und der MitraClip®-Patienten (85,8%) [28], siehe Abbildung 25. Dazu kommt, dass die MitraClip®-Therapie gegenüber der rein medikamentenbasierten Behandlung kosteneffektiver ist [60].

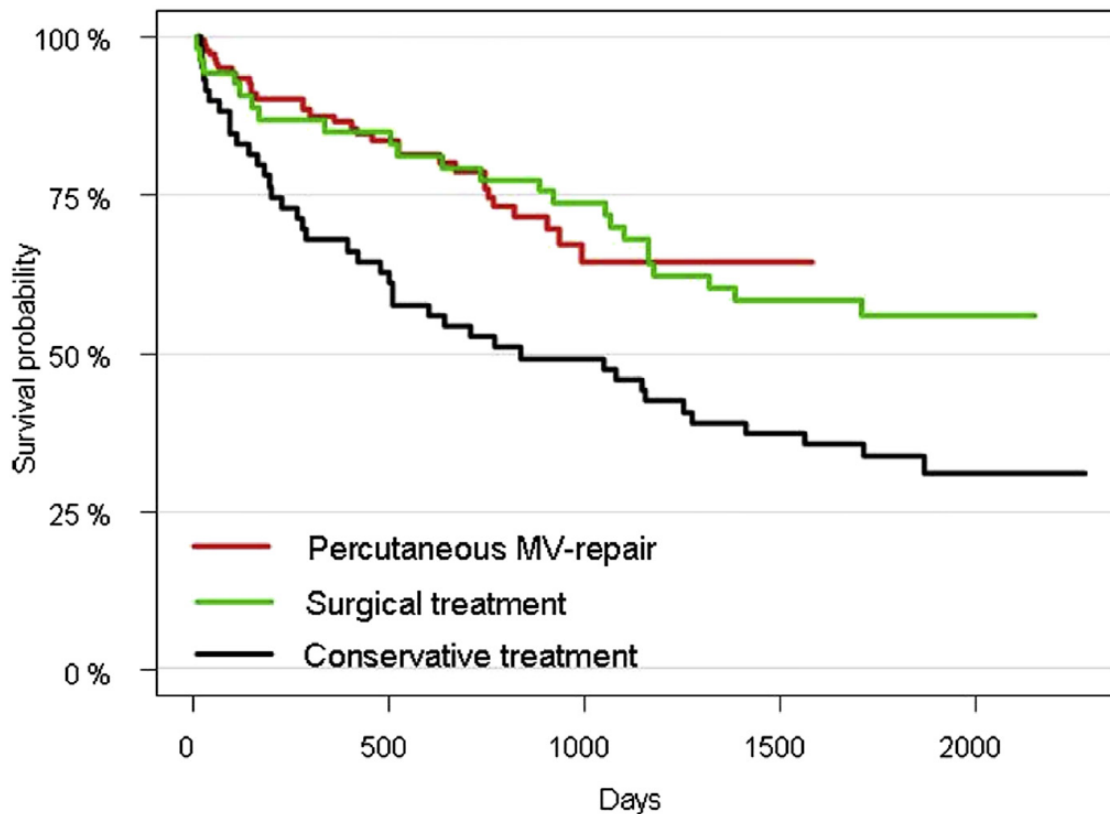


Abbildung 25: Die konservative Behandlung der MI ist mit deutlich niedrigeren Überlebensraten verbunden, als Chirurgie und MitraClip® [28].

Bei Patienten mit sehr hohem chirurgischem Risiko scheint MitraClip® daher eine alternative Therapieoption zu sein und wurde daraufhin in gezielten Studien untersucht.

EVEREST II HRS: MitraClip® bei Hochrisikopatienten

Wurden in EVEREST I und II Patienten inkludiert, die durchaus operabel gewesen wären, so wurden zwischen Februar 2007 und Januar 2008 im Rahmen der "EVEREST II HRS"²² 78 Patienten in einen MitraClip®-Studienarm inkludiert, deren chirurgisches Risiko nach STS-Score >12% war²³. Dem MitraClip®-Arm wurde eine retrospektiv ermittelte Vergleichsgruppe gegenüber gestellt, die chirurgisch behandelt wurde. Nach 12 Monaten war die Todesfallrate in der MitraClip®-Gruppe bei 24,4% und in der Chirurgie-Gruppe bei 45% ($p=0,047$); die entsprechenden Überlebenskurven sind in Abbildung 26 dargestellt.

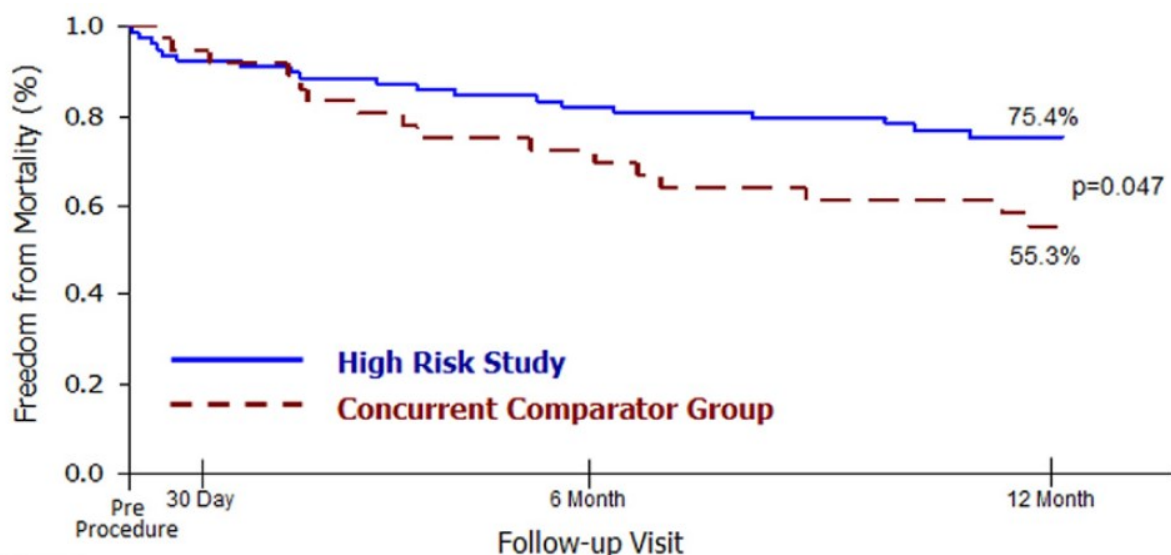


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve beider Gruppen der „EVEREST II HRS“-Studie (nach [61])

Ferner konnte bei den MitraClip®-Patienten nach 12 Monaten eine deutliche Verbesserung des MI-Schweregrades sowie der NYHA-Klasse festgestellt werden (Abbildung 27); nach 12 Monaten befanden sich 78% der Patienten in MI-Schweregrad <3+.

²² HRS: High Risk Study

²³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01940120?cond=everest+II&rank=1>

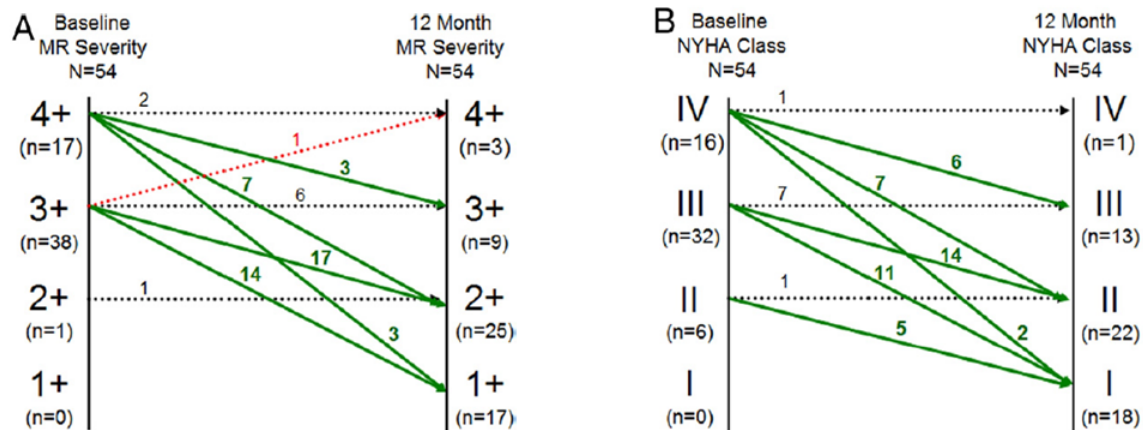


Abbildung 27: Vergleich Baseline versus 12 Monate (nach [61])
A. MI-Schweregrad; B. NYHA-Klasse

Die Untersuchung der Ergebnisse nach MitraClip®-Implantation bei Patienten mit besonders hohem chirurgischen Risiko wurde von verschiedenen Autoren fortgeführt, siehe z.B. [62] [63] [64]. Lim et al. [63] publizierten die Ergebnisse von 127 PMI-Patienten aus den beiden Studien EVEREST II HRS und REALISM (gleiche Einschlusskriterien mit MI-Schweregrad >2+ und STS-Mortalitätsrisiko $\geq 12\%$) mit einem STS-Risiko von $13,2 \pm 7,3\%$: Etwa 87% dieser Patienten hatten „Baseline“ einen MI-Schweregrad 3+ oder 4+; 12 Monate nach MitraClip®-Implantation befanden sich etwa 83% der bis dahin überlebenden Patienten in MI-Schweregraden $\leq 2+$ (Abbildung 28) und die Todesfallrate betrug 23,6%.

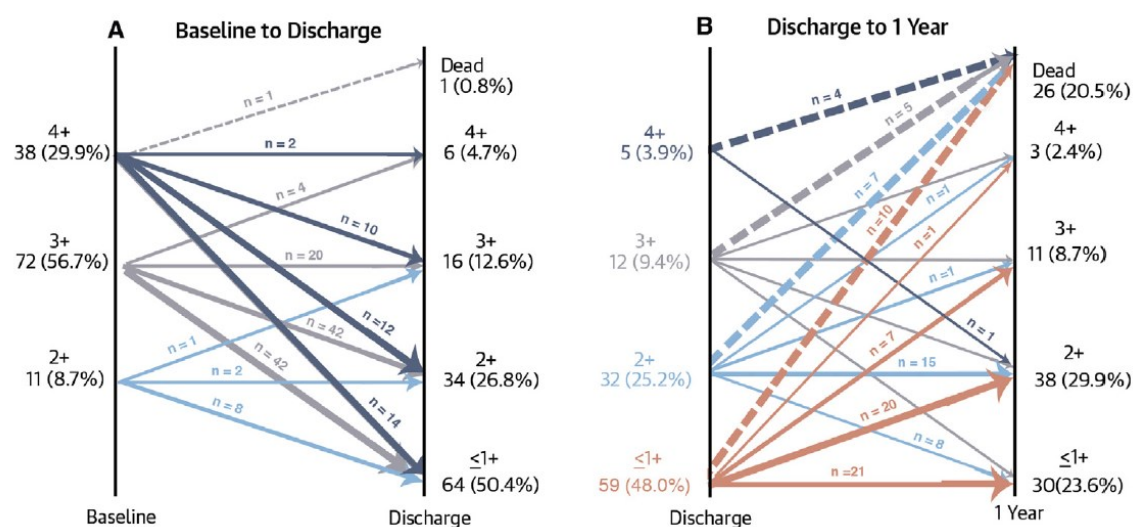


Abbildung 28: Entwicklung des MI-Schweregrades von 127 Hoch-Risiko-Patienten bis 12 Monate [63]

Glomer et al. publizierten 2014 die 12-Monate-FollowUp-Daten von 327 Patienten dieser beiden gepoolten Registries [64]: 70,1% der Patienten litten unter SMI und 29,9% unter PMI. Nach 12 Monaten lag die Todesfallrate bei 22,8% und der Anteil der Patienten mit MI-Schweregrad <3+ betrug 83,6%.

Betrachtet man die Ergebnisse der drei Publikationen [61], [63] und [64] zu EVEREST II HRS und REALISM zur MitraClip®-Therapie bei Hochrisikopatienten (STS $\geq 12\%$), so sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 1 Jahr (75,6% vs. 76,4% vs. 77,2%) ebenso ähnlich, wie die prozentualen Anteile der Patienten, die nach 1 Jahr MI-Schweregrade <3+ haben (78% vs. 83% vs. 83,6%).

Somit lässt sich schließen, dass MitraClip® eine klinisch sinnvolle therapeutische Alternative für symptomatische MI-Patienten ist, die insbesondere ein hohes chirurgisch-operatives Risiko aufweisen (etwa aufgrund des Alters des Patienten und/oder einer gravierenden Herzinsuffizienz), möglicherweise noch in Verbindung mit einer geringen Erfolgsaussicht eines chirurgischen Eingriffs (etwa im Falle von SMI).

Vor diesem Hintergrund geht es bei der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie um einen direkten Vergleich der klinischen Ergebnisse bei MitraClip®-Anwendungen in Patienten die älter bzw. jünger als 80 Jahre sind.

3 Klinische Langzeitstudie zu MitraClip® in älteren Patienten

3.1 Konzept

3.1.1 Zielsetzung und Design der Studie

Ziel dieser Studie war die Darstellung der spezifischen Besonderheiten sowie der klinischen Langzeit-Ergebnisse von Patienten, die 80 Jahre oder älter sind (im Folgenden wird für diese Patientengruppe die Bezeichnung „ältere Patienten“ verwendet²⁴), und sich einer perkutanen „repair“-Prozedur der Mitralklappe (pMVR) unter Verwendung des MitraClip®-Systems (Abbott Vascular Devices Inc. aus Santa Clara in Kalifornien) unterzogen haben. Insbesondere soll die prognostische Bedeutung des Faktors Alter auf die klinischen Langzeit-Ergebnisse herausgearbeitet werden.

Alle Daten der im Rahmen dieser Studie mit MitraClip® therapierten Patienten sind prospektiv in einer computerbasierten Datenbank gesammelt und analysiert worden. MI-Patienten wurden nach einer sorgfältigen Diskussion des interdisziplinären Herzteams entsprechend den aktuellen Leitlinien behandelt [20]. Chirurgische Risiken wurden mittels des EuroSCORE und des STS-Scores abgeschätzt. Es wurden ausschließlich solche Patienten mit MitraClip® behandelt, die von dem Herzteam für eine konventionelle Chirurgie nicht zugelassen wurden oder diese selbst abgelehnt haben. Ausschlusskriterien für die MitraClip®-Therapie waren signifikante Mitralklappenstenose sowie akute Endokarditis.

Alle Patienten haben eine Einwilligungserklärung zur Nutzung ihrer persönlichen Behandlungsdaten auch für Publikationszwecke

²⁴ Dementsprechend werden die unter 80-jährigen Patienten in dieser Arbeit als die „jüngeren Patienten“ bezeichnet.

unterschrieben. Ferner wurde die Studie von der lokalen Ethikkommission und dem Internationalen Review Board genehmigt.

3.1.2 Prä- und perioperative Evaluation und Behandlung

Im Rahmen des präinterventionellen Screenings wurden die Patienten echokardiographiert und einer invasiven Herzuntersuchung mit Koronarangiographie, Linksventrikulographie und Rechtsherzkatheterisierung unterzogen.

Alle MitraClip®-Prozeduren wurden – wie früher beschrieben [51] – in einem hybriden Operationssaal unter Allgemeinanästhesie und mit Röntgen- sowie transösophagealer zwei- und dreidimensionaler echokardiographischer Kontrolle durchgeführt.

Die postoperative Betreuung erfolgte in der bei Patienten nach perkutanen Herzinterventionen üblichen Art und Weise. Die postprozedurale pharmakologische Therapie bei Patienten ohne Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation beinhaltete Aspirin 100 mg und Clopidogrel 75 mg für 6 Monate. Patienten mit einer Kontraindikation für eine orale Antikoagulation bekamen eine individuelle Antikoagulations-Behandlung.

Echokardiographische Untersuchungen erfolgten vor der MitraClip®-Prozedur, während und direkt danach sowie im FollowUp. Die Einstufung der postprozeduralen MI basierte auf den quantitativen Beurteilungskriterien für die Schwere der Mitralklappeninsuffizienz nach perkutaner MV-Reparatur, welche von Foster et al [24] beschrieben wurde. Mittels der biplanen Methode von Simpson erfolgten die Messungen des linksventrikulären Volumens und der Ejektionsfraktion (EF). Die Öffnungsfläche der Mitralklappe (mitral valve orifice area, MVOA) wurde intraoperativ vor und nach der MitraClip®-Implantation durch eine Flächenmessung (2D und 3D/QULAB-Philips) und zum Zeitpunkt der Entlassung mit der „pressure half-time“ Methode bestimmt.

3.1.3 FollowUp

Die klinischen und echokardiographischen Nachuntersuchungen erfolgten nach dem Eingriff sowie in einem Nachbeobachtungsintervall von bis zu 5 Jahren nach der MitraClip®-Implantation. Alle Daten zu möglicherweise stattgefundenen Re-Interventionen und kardialen Re-Hospitalisierungen, Todesfällen sowie bedeutenden kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen wurden dokumentiert. MACCE (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events) wurde definiert als zusammengefasster Endpunkt von Myokardinfarkt, Schlaganfall, Notwendigkeit einer Mitralklappen-Operation sowie massiver Blutung. Klinische und echokardiografische Daten wurden entsprechend den Kriterien des „Mitral Valve Academic Research Consortium“ (MVARC) erhoben [65].

3.1.4 Statistische Analyse

Die Daten werden im Folgenden sowohl für die gesamte Kohorte, als auch für die beiden Altersgruppen „ältere Patienten“ (≥ 80 Jahre alt) und „jüngere Patienten“ (< 80 Jahre alt) separat dargestellt. Mittels des Shapiro-Wilk Test wurde getestet, ob die kontinuierlichen Variablen normalverteilt sind. Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen wurden unter Verwendung des jeweils geeigneten ungepaarten Student's Test, Mann-Whitney U-Test, χ -square und Fisher's exact Test untersucht. Zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren der Mortalität (unabhängig von der Todesursache bzw. nur für kardiovaskuläre Ursachen) wurde eine schrittweise multivariate Cox-Analyse (rückwärts logistische Regression) durchgeführt. Die Datenanalysen wurden mit dem SPSS (Version 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) Software-Paket durchgeführt.

3.2 Klinische Ergebnisse

3.2.1 Patientencharakteristik

In der Zeit von 2010 bis 2013 wurden in der kardiologischen Abteilung der Universitätsmedizin Rostock 165 Patienten im durchschnittlichen Alter von 78 ± 7 Jahren, von denen 55,8% (92 Patienten) männlich waren, MitraClip® implantiert. Tabelle 14 fasst die Ausgangsparameter der Patienten zusammen.

	Gesamt (n=165)	≥80 (n=76)	<80 (n=89)	p- Wert
Alter, Jahre \pm SD	78 \pm 7	84 \pm 3	73 \pm 5	0.001
Männliches Geschlecht, n (%)	92 (55.8)	43 (56.6)	49 (43.4)	0.84
BMI, kg/m ² \pm SD	26 \pm 5	26 \pm 4	27 \pm 6	0.09
EuroSCORE, MW \pm SD	10.5 \pm 6.6	11.0 \pm 7.5	10.0 \pm 5.6	0.32
STS-Score, MW \pm SD	10.8 \pm 7.4	11.6 \pm 7.9	10.1 \pm 6.8	0.20
Ischämische Kardiomyopathie, n (%)	72 (43.6)	31 (40.8)	41 (46.1)	0.50
Dilatative Kardiomyopathie, n (%)	29 (17.6)	7 (9.2)	22 (24.7)	0.005
LVEF \leq 30%, n (%)	53 (32.1)	15 (19.7)	38 (42.7)	0.002
MI Typ, n (%)				
Sekundäre MI	90 (54.5)	31 (40.8)	59 (66.3)	0.001
Primäre MI	75 (45.5)	45 (59.2)	30 (33.7)	0,05
Vorheriger kardiochirurgischer Eingriff, n (%)	45 (27.3)	15 (19.7)	30 (33.7)	0.045
Akute dekompensierte Herzinsuffizienz, n (%)	153 (92.7)	69 (90.8)	84 (94.4)	0.38
Schlaganfall, n (%)	23 (13.9)	9 (11.8)	14 (15.7)	0.47
COPD, n (%)	51 (30.9)	23 (30.3)	28 (31.5)	0.87
Diabetes mellitus, n (%)	70 (42.4)	32 (42.1)	38 (42.7)	0.94
Neoplastische Vorerkrankung, n (%)	19 (11.5)	12 (15.8)	7 (7.9)	0.11
Arterielle Hypertonie, n (%)	154 (93.3)	70 (92.1)	84 (94.4)	0.56
Vorhofflimmern, n (%)	106 (64.2)	53 (69.7)	53 (59.6)	0.17
NYHA-Klasse III oder IV, n (%)	160 (97.0)	74 (97.4)	86 (96.6)	0.78
Chronische Niereninsuffizienz				
GFR, ml/min/1,73m ² \pm SD	51 \pm 21	50 \pm 19	52 \pm 23	0.58
GFR<30 ml/min/1,73m ² , n (%)	25 (15.2)	10 (13.2)	15 (16.9)	0.51
GFR 30-50 ml/min/1,73 m ² , n (%)	64 (38.8)	34 (44.7)	30 (33.7)	0.15

Tabelle 14: Ausgangsparameter („Baseline“)

BMI: Body-Mass-Index; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI: Mitralinsuffizienz; MW: Mittelwert; n: Patientenanzahl; NYHA: New York Heart Association; SD: Standardabweichung; STS: Society of Thoracic Surgeons

Der Median-Wert des Patientenalters lag bei den „älteren“ Patienten bei 84 Jahren (80–91 Jahre) und bei den „jüngeren“ bei 73 Jahren (53–79 Jahre) ($p=0,001$). Der durchschnittliche logistische EuroSCORE-Wert aller Patienten betrug $10,5 \pm 6,6$ (Median-Wert: 8,8; Werteintervall: 1,5–52,1) und der STS-Score lag bei $10,8 \pm 7,8$ (Median-Wert: 8,5; Werteintervall: 1,2 – 52,4). Das Risikoprofil zwischen den beiden Altersgruppen unterschied sich nicht signifikant.

Alle Patienten litten an einer symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz des Grades 3+ oder 4+, entweder sekundären (funktionellen) ($n=90$; 54,5%) oder primären (organisch/degenerativen) ($n=75$; 45,5%) Ursprungs.

Auffällig war eine höhere Prävalenz der „jüngeren“ Patienten für eine dilatative Kardiomyopathie (24,7 vs. 9,2; $p=0,005$), eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) kleiner 30% (42,7 vs. 19,7; $p=0,002$) und eine sekundäre MI (66,3% vs. 40,8%; $p=0,001$); siehe Tabelle 14.

3.2.2 Klinische Ergebnisse bis zum Zeitpunkt der Entlassung

165 Patienten unterzogen sich insgesamt 167 Prozeduren. Die erfolgreiche MitraClip®-Platzierung wurde definiert als Implantation von mindestens einem MitraClip® und einer Rest-MI des Schweregrades $\leq 2+$ ohne Auftreten einer neuen signifikanten Mitralstenose. Eine in diesem Sinne erfolgreiche MitraClip®-Platzierung gelang bei 157 Patienten (95,2%), wobei hier kein signifikanter Unterschied zwischen „jüngeren“ und „älteren“ Patienten festgestellt wurde ($p=0,34$). Prozeduraler Erfolg wurde (gemäß der MVARC-Kriterien [65]) als erfolgreiche MitraClip®-Platzierung in Kombination mit dem Ausbleiben von gravierenden implantat- oder prozedurbedingten klinischen Ereignissen bis zum 30. postprozeduralen Tag definiert und bei 81,6% der „älteren“ und 89,9% der „jüngeren“ Patienten erreicht ($p=0,12$); siehe Tabelle 15.

	Gesamt (n=165)	≥80 (n=76)	<80 (n=89)	p- Wert
Dauer der Prozedur, min	169±70	168±68	171±72	0.78
Durchleuchtungsdauer, min	22±13	21±14	22±13	0.43
Stationärer Aufenthalt, Tage	8.0±6.0	8.7±5.7	7.4±6.1	0.17
Erfolgreiche Clip Implantation, n (%)	157 (95.2)	71 (93.4)	86 (96.6)	0.34
Prozeduraler Erfolg (erhoben an Tag 30), n (%) #	142 (86.1)	62 (81.6)	80 (89.9)	0.12
Multiple Clip Implantation (>2 Clips), n (%)	52 (31.5)	19 (25.0)	33 (37.5)	0.07
Komplikationen insgesamt, n (%)	29 (17.6)	15 (19.7)	14 (15.7)	0.50
Ablösung des Clips / Verletzung des Mitralklappenapparates, n (%)	14 (8.5)	6 (7.9)	8 (9.0) *	0.80
Clip-Embolisation, n (%)	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.1) *	0.35
Mitralstenose ≥ II, n (%)	11 (6.7)	4 (5.3)**	7 (7.9)	0.50
Perikarderguss, n (%)	2 (1.2)	1 (1.3)†	1 (1.1)††	0.91
Signifikanter Shunt / Rechtsherzversagen, n (%)	12 (7.3)	8 (10.5)	4 (4.5)	0.14
Leistenhämatom, n (%)	3 (1.8)	1 (1.3)	2 (2.2)	0.65
Schlaganfall, n (%)	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.1)	0.35
Pneumonie, n (%)	8 (4.8)	6 (7.9)	2 (2.7)	0.092
Akute Niereninsuffizienz, n (%)	3 (1.8)	3 (3.9)	0 (0)	0.059
Verlängerte Intubationsdauer >48h, n (%)	6 (3.6)	2 (2.6)	4 (4.5)	0.52
Mitralklappenchirurgie insgesamt, n (%)	18 (10.9)	5 (6.6)	13 (14.6)	0.10
akut	2 (1.2)	0 (0)	2 (2.2)	
elektiv	16 (9.8)	5 (6.6)	11 (12.4)	

Tabelle 15: Prozedurale Daten und Komplikationen

*n: Patientenanzahl; # entsprechend der Kriterien des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC); * derselbe Patient; ** ein Patient mit Mitralstenose Grad III; † Patient wurde konservativ therapiert; †† Patient wurde chirurgisch therapiert*

Die Implantation nur eines MitraClip® erfolgte bei 27 Patienten (16,4%), zwei MitraClip® erhielten 85 Patienten (51,5%), drei MitraClip® 35 Patienten (21,2%), vier MitraClip® 10 Patienten (6,1%), fünf MitraClip® 6 Patienten (3,6%) und sechs MitraClip® ein Patient (0,6%) (Abbildung 29). Mehr als zwei MitraClip® wurden bei 37,5% der „jüngeren“ und bei 25,0% der „älteren“ Patienten implantiert (p=0,07).

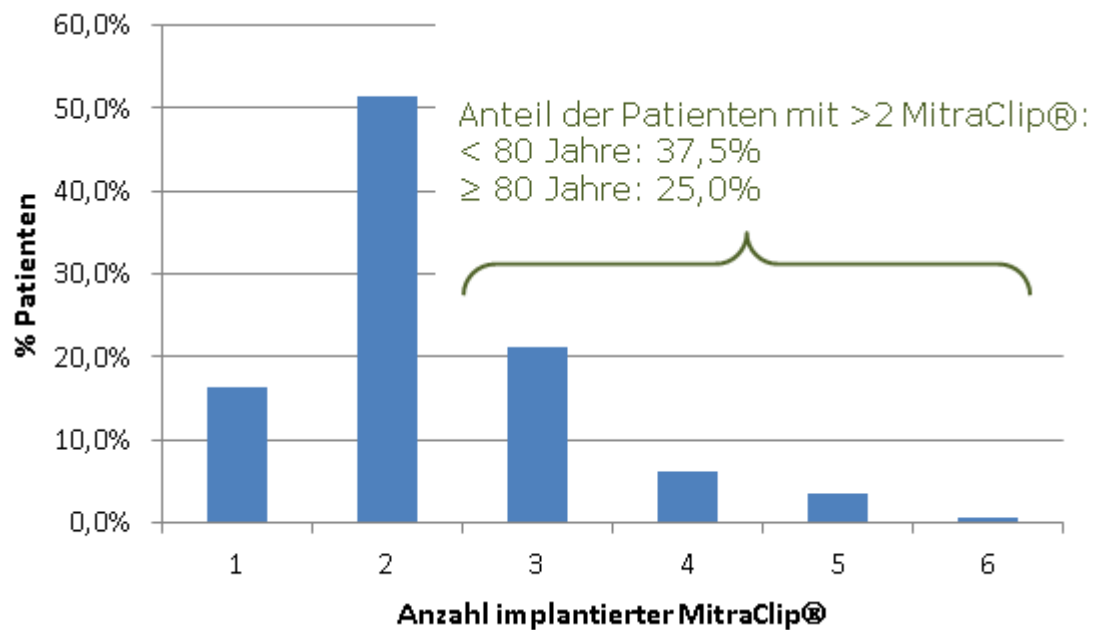


Abbildung 29: Verteilung der Anzahl implantierter MitraClip®

Bei 8 Patienten war die MitraClip®-Implantation nicht erfolgreich, wovon 5 Patienten ≥80 Jahre alt waren. Bei einem Patienten, dessen MI signifikant reduziert wurde, konnte der prozedurale Erfolg aufgrund einer signifikanten post-prozeduralen Mitralklappenstenose nicht bestätigt werden. Dieser Patient bekam eine Woche später eine chirurgische Mitralklappen-Rekonstruktion. Bei einem anderen Patienten stellten wir zwei Wochen nach der initial erfolgreichen Prozedur eine neue drittgradige Mitralklappeninsuffizienz fest, welche Folge einer partiellen MitraClip®-Ablösung war. In einem zweiten Eingriff wurde der Mitralklappenapparat verletzt, sodass demzufolge die Prozedur beendet wurde und der Patient 3 Tage später mit konventioneller Chirurgie therapiert wurde. Bei einem dritten Patienten löste sich der MitraClip® vollständig ab, wodurch eine neue signifikante MI entstand. Des Weiteren embolisierte der losgelöste MitraClip® und der Patient musste aufgrund einer hämodynamischen Instabilität notfallmäßig chirurgisch behandelt werden. Bei einem vierten Patienten mit schwieriger Mitralklappen-Anatomie wurde der Mitralklappen-Ersatz als die bessere therapeutische Option erachtet, welche der Patient 20 Tage später erhielt.

Bei vier Patienten, die initial an einer MI 3. Grades litten, konnte trotz Clippings keine Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz erlangt werden, sodass sie konservativ therapiert wurden.

Tabelle 15 fasst die perioperativen Daten sowie die in-hospital-Morbidität sowohl für die gesamten Kohorte als auch für beide Altersgruppen separat, zusammen.

Die gesamte Prozedur von der Punktion bis zum Verschluss der Vena femoralis dauerte 169 ± 70 min, wobei die Implantation an sich („Fluoroscopy time“) nur 22 ± 13 min erforderte.

Fünf Patienten (3,0%) verstarben im Krankenhaus. Keiner der Todesfälle stand in direktem Zusammenhang mit der MitraClip®-Implantation.

Ein Patient verstarb 3 Tage nach der Intervention an einer akuten Herzinsuffizienz. Ein anderer Patient verstarb 4 Tage nach dem Eingriff an einem Ileus, ein dritter Patient mit schwerer präoperativer COPD verstarb 9 Tage nach dem Eingriff aufgrund eines Rechtsherzversagens und zwei Patienten verstarben am 12. und 14. postprozeduralen Tag an einer akuten respiratorischen Insuffizienz.

Die „älteren“ Patienten hatten einen (nicht signifikanten) Trend zur Entwicklung postprozeduraler Pneumonien (7,9% vs. 2,7%; $p=0,092$) sowie akutem Nierenversagen (3,9% vs. 0%; $p=0,059$). Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes ($8,7 \pm 5,7$ Tage vs. $7,4 \pm 6,1$ Tage; $p=0,17$), die Mortalität bis zum Zeitpunkt der Entlassung (2,2% vs. 3,4%; $p=0,78$) sowie die 30-Tage Mortalität (3,9% vs. 3,4%; $p=0,84$) waren jedoch zwischen den beiden Altersgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 15, Tabelle 16).

	Gesamt (n=165)	≥80 (n=76)	<80 (n=89)	p- Wert
FollowUp, Tage ±SD	841±565	786.±529.3	888.3±529.2	0.25
Median (min-max), Tage	835 (3-2013)	756 (9-2013)	908 (3-1944)	
MACCE, n (%)	39 (23.6)‡	17 (22.4)	22 (24.7)	0.72
Stationäre Aufnahme aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz, n (%)	60 (36.4)	29 (32.8)	31 (34.8)	0.66
Myokardischämie, n (%)	5 (3.0)	3 (3.9%)	2 (2.2)	0.53
CVA, n (%)	11 (6.7)	5 (6.6)	6 (6.7)	0.97
Relevantes Blutungsereignis, n (%)	10 (6.1)	6 (7.9)	4 (4.5)	0.36
MI-Grad 3, n (%)	23 (13.9)	13 (17.1) *	10 (11.2)**	0.28
Mitralstenose ≥ Grad II, n (%)	11 (6.7)	4(5.3) #	7 (8.0) ∞	0.49
Chirurgische Behandlung, n (%)	18 (10.9)	5 (6.6)	13 (14.6)	0.10
akut, n (%)	2 (1.2)	0 (0)	2 (2.2)	
elektiv, n (%)	16 (9.7)	5 (6.6)	11 (12.4)	
Mortalität gesamt, n (%)	91 (55.2)	41(53.9)	50 (56.2)	0.77
prozedural, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
im stationären Aufenthalt, n (%)	5 (3.0)	2 (2.2)	3 (3.4)	0.78
nach 30 Tagen, n (%)	6 (3.6)	3 (3.9)	3 (3.4)	0.84
nach 1 Jahr, n (%)	46 (27.9)	21 (27.6)	25 (28.1)	0.95
kardiovaskulär, n (%)	60 (36,4)	25 (32.9)	35 (39.2)	0.39
nicht kardiovaskulär, n (%)	31 (18,8)	16 (21.1)	15 (16.9)	0.49

Tabelle 16: Klinische Ergebnisse im FollowUp und Mortalität

CVA: Cerebrovascular Accident (Zerebrovaskuläres Ereignis); MACCE: Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events; MI: Mitralinsuffizienz; n: Patientenanzahl; SD: Standardabweichung;

‡ 1 Schlaganfallpatient wurde chirurgisch behandelt, 1 Patient mit Schlaganfall und relevanten Blutungsereignis sowie 1 Patient mit Schlaganfall und Myokardischämie; * 2 und ** 6 Patienten unterzogen sich einer elektiven chirurgischen Therapie; # 2 Patienten mit Mitralstenose Grad III, 1 Patient wurde konservativ und ein anderer Patient elektiv chirurgisch behandelt; ∞ 2 Patienten mit Mitralstenose Grad III, beide wurden elektiv chirurgisch behandelt

3.2.3 Echokardiographische Ergebnisse

Die Echokardiographischen Parameter beider Gruppen sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Wie bereits erwähnt, hatten die „älteren“ Patienten initial signifikant höhere LVEF-Werte ($p=0,001$) und geringere Ausmaße des linken Ventrikels ($p=0,002$). Diese Unterschiede bestanden auch unmittelbar nach dem Clipping sowie im FollowUp.

	Gesamt (n=165)	≥80 (n=91)	<80 (n=74)	p-Wert
Baseline				
LVEF, %	41 ± 16	46 ± 15	37 ± 16	0.001
Mitralanulusdurchmesser, mm	3.8 ± 0.3	3.7 ± 0.3	3.9 ± 0.3	<0.001
MVOA, cm ²	5.2 ± 0.9	5.0 ± 0.9	5.4 ± 0.9	0.004
durchschnittlicher TPG, mmHg	2.2 ± 0.8	2.3 ± 0.9	2.2 ± 0.7	0.45
SPP, mmHg	51 ± 13	52 ± 13	50 ± 13	0.49
LVEDD, mm	61 ± 10	57 ± 9	62 ± 10	0.002
LVEDS, mm	46 ± 12	43 ± 11	48 ± 12	0.002
LVEDV, ml	160 ± 70	143 ± 53	176 ± 79	0.002
LVESV, ml	101 ± 62	85 ± 48	115 ± 70	0.002
Nach MitraClip® Implantation				
LVEF, %	44 ± 16	48 ± 14	40 ± 17	0.007
Mitralanulusdurchmesser, mm	3.6±0.4	3.5 ± 0.4	3.7 ± 0.4	0.002
MVOA, cm ²	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.6	0,75
durchschnittlicher TPG, mmHg	3.5 ± 1.3	3.4 ± 1.3	3.5 ± 1.3	0.40
SPP, mmHg	42 ± 12	42 ± 11	42 ± 13	0.99
LVEDD, mm	58 ± 9	55 ± 9	60 ± 9	<0.001
LVEDS, mm	45 ± 12	42 ± 11	47 ± 12	0.008
LVEDV, ml	147 ± 66	128 ± 51	162 ± 73	0.001
LVESV, ml	91 ± 54	75 ± 37	104 ± 61	< 0.001
FollowUp				
LVEF, %	44±16	49±14	40±17	0.002
Mitralanulusdurchmesser, mm	3.7±0.3	3.6±0.3	3.8±0.3	0.005
MVOA, cm ²	3.0±0.6	3.0±0.6	2.9±0.7	0.30
durchschnittlicher TPG, mmHg	3.6±1.5	3.5±1.3	3.7±1.7	0.46
SPP, mmHg	41±11	42±12	41±11	0.91
LVEDD, mm	57±10	55±9	59±10	0.024
LVEDS, mm	43±12	41±10	45±13	0.057
LVEDV, ml	146±67	129±52	161±75	0.006
LVESV, ml	92±55	74±38	107±62	<0.001

Tabelle 17: Echokardiographische Parameter

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MVOA: Mitral Valve Orifice Area (Öffnungsfläche der Mitralklappe); TPG: Transmitral Pressure Gradient (transmitraler Druckgradient); SPP: Systolic Pulmonary Pressure (systolischer pulmonalerarterieller Druck); LVEDD: Left Ventricular End-Diastolic Diameter (enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser); LVEDS: Left Ventricular End-Systolic Diameter (endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser); LVEDV: Left Ventricular End-Diastolic Volume (enddiastolisches linksventrikuläres Volumen); LVESV: Left Ventricular End-Systolic Volume (endsystolisches linksventrikuläres Volumen)

Abbildung 30 zeigt den MI-Schweregrad zu verschiedenen Zeitpunkten nach der MitraClip®-Implantation.

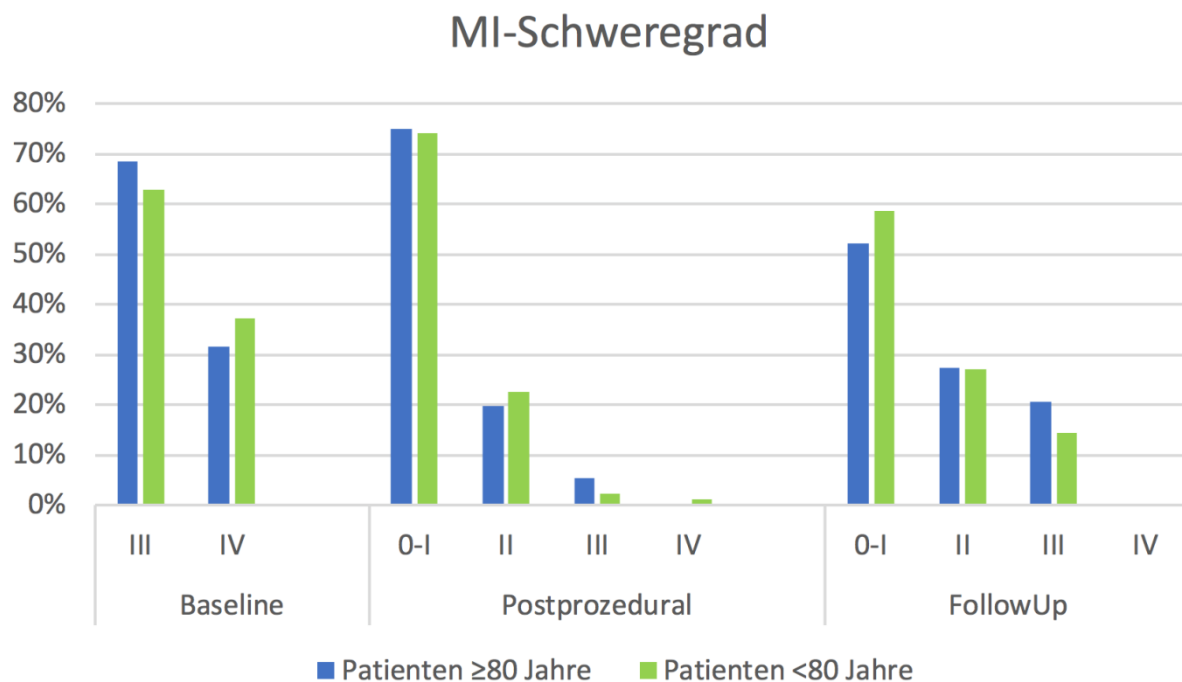


Abbildung 30: Verteilung des MI-Schweregrades vor und nach der Implantation sowie zum FollowUp

Postprozedural hatten 94,7% der „älteren“ Patienten und 96,6% der „jüngeren“ Patienten einen MI-Schweregrad ≤ 2 , wobei zwischen den beiden Altersgruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte.

3.2.4 Klinisches Resultat beim FollowUp

Der Median des FollowUp betrug 756 Tage (9-2013 Tage) bei den „älteren“ und 908 Tage (3-1944 Tage) bei den „jüngeren“ Patienten. Von den „älteren“ Patienten befanden sich beim FollowUp 79,5% und von den „jüngeren“ Patienten 85,7% in einem MI-Schweregrad $\leq 2+$ (Abbildung 30).

Tabelle 16 (vgl. Seite 60) fasst die klinischen Ergebnisse sowie die Todesursachen für alle Patienten sowie für beide Altersgruppen der ≥ 80 und unter 80-jährigen separat zum FollowUp zusammen.

91 Patienten (55,2 %) verstarben während der Nachbeobachtung. Hiervon waren 60 Todesfälle (36,4 %) nach den MVARC-Kriterien kardiovaskulär

bedingt. Bei den „älteren“ Patienten betrugen die kardiovaskuläre bzw. nicht-kardiovaskulärer Mortalität zum FollowUp 32,9% bzw. 21.1%; bei den „jüngeren“ Patienten 39,2% bzw. 16,9%, wobei zwischen „älteren“ und „jüngeren“ Patienten kein signifikanter Unterschied bestand. Mit dem Kaplan-Meier-Verfahren wurde das 1-, 2-, 3- und 4-Jahresüberleben der gesamten Kohorte auf 72%, 61%, 48% und 44% jeweils abgeschätzt. Die Abschätzung der medianen²⁵ Überlebensdauer ergab für die „älteren“ Patienten 1026 Tage (CI 95%: 654,6 – 1397,4 Tage) und für die „jüngeren“ Patienten 1087 Tage (CI 95%: 403,8 – 1770,1 Tage) ($p=0,80$, Log-Rank Mantel-Cox) (Abbildung 31).

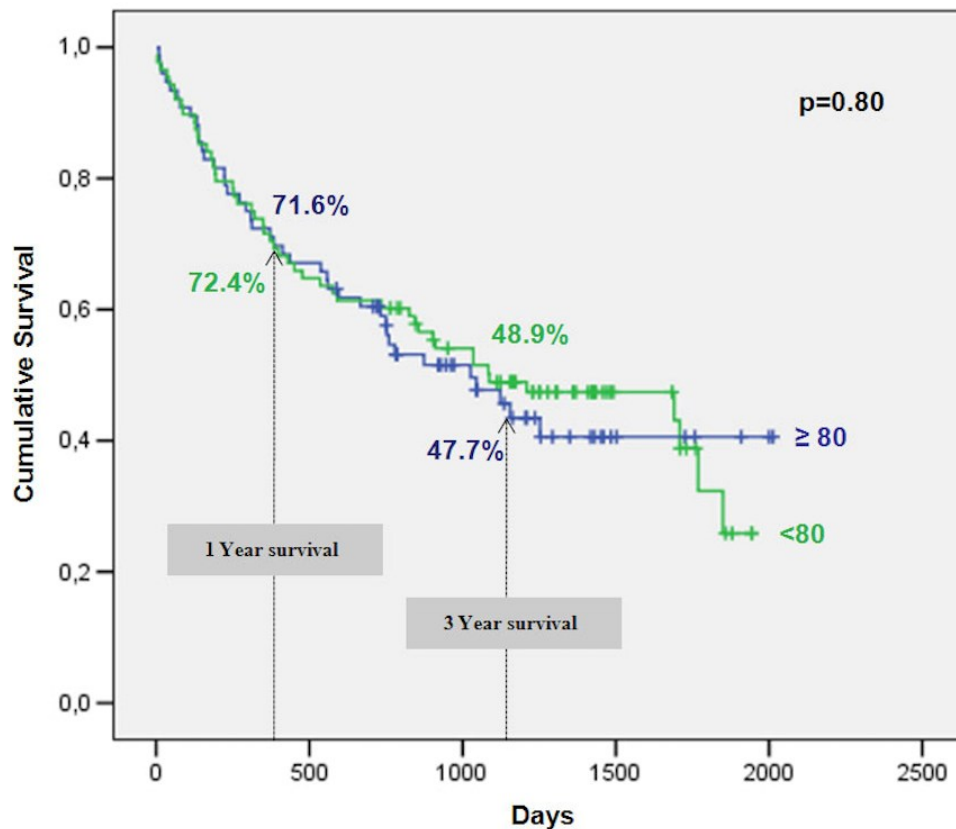


Abbildung 31: Kaplan Meier-Überlebenskurve für die „älteren“ (in blau) und die „jüngeren“ (in grün) Patienten

²⁵ Die mediane Überlebensdauer ist die Zeit, nach der 50% der Patienten gestorben und 50% noch am Leben sind.

Zwei separate Cox-Regression Modelle wurden erstellt um die Determinanten der FollowUp-Mortalität zu identifizieren. Die einzigen beiden signifikanten Determinanten der FollowUp-Mortalität waren der Euro-SCORE II und neoplastische Erkrankungen in der Patientenvorgeschichte.

3.3 Diskussion

Patienten der pivotalen EVEREST II RCT waren jünger als typische „real world“-Patienten

Aus der randomisierten EVEREST II Studie, in der erstmals der Einsatz des MitraClip® im Rahmen eines pMVR-Ansatzes mit der konventionellen chirurgischen Prozedur verglichen wurde, hatte man gefolgert, dass MitraClip® der Chirurgie in Bezug auf Patientensicherheit überlegen ist, wobei beide Verfahren die klinische Situation des MI-Patienten in vergleichbarer Weise verbesserten, sofern die MitraClip®-Patienten die ersten 12 Monate nach Implantation ohne MACCE überstanden haben [54]. In Kapitel 2.3.3 wurde bereits erwähnt, dass die in EVEREST II RCT inkludierten Patienten nicht repräsentativ positive Baseline-Parameter zeigten, von denen einer das mittlere Alter der Patienten von nur $67,3 \pm 12,8$ Jahren in der MitraClip®-Gruppe und $65,7 \pm 12,9$ Jahre in der Chirurgie-Gruppe war, was bestimmt nicht der „real world“-Situation entspricht. Betrachtet man etwa die drei Registries ACCESS-EU, SENTINEL und TRAMI mit zusammen >2.200 Patienten (Tabelle 18) oder die EVEREST II High Risk Study mit 351 Patienten, so lag dort das mittlere Alter der Patienten deutlich über 70 Jahre.

Registry	Patientenzahl	Altersdurchschnitt	Publikation
ACCESS-EU	567	73,7	[48]
SENTINEL	628	74,2	[66]
TRAMI	1064	75,0	[67]

Tabelle 18: Durchschnittsalter der MitraClip®-Patienten in Registries

Patienten >80 Jahre: MitraClip® vs. Chirurgie

Andere Autoren (wie Alozie et al [58]) haben die MI-Therapie bei wesentlich älteren Patienten untersucht. Sie führten eine vergleichende Studie mit je 42 MI-Patienten durch, die entweder mit MitraClip® oder konventioneller Chirurgie behandelt wurden; der Altersdurchschnitt beider Gruppen war >80 Jahre. In der MitraClip®-Gruppe litten 50% der Patienten unter PMI und 50% unter SMI (Chirurgie-Gruppe: 59,5% PMI und 40,5% SMI). Der prozedurale Erfolg war 96% in der MitraClip®-Gruppe und 100% in der Chirurgie-Gruppe. Nach 12 Monaten waren in der MitraClip®-Gruppe 9 Patienten (21,4%) gestorben und in der Chirurgie-Gruppe 4 Patienten (9,52%), siehe Abbildung 24 (vgl. Seite 47). Auch bezüglich der Reduktion des MI-Schweregrades war die Chirurgie dem MitraClip® in dieser Studie überlegen.

MitraClip®: Vergleich „alt“ vs. „jung“

In der Literatur finden sich auch Studien, in denen die Ergebnisse nach MitraClip®-Implantation in Patienten unterhalb bzw. oberhalb eines gewissen Alters verglichen wurden. So wurden die Daten des TRAMI-Registry im Rahmen einer Subgruppenanalyse separat für Patienten älter als 76 Jahre (n=525) und jünger als 76 Jahre (n=539) ausgewertet [67]. Obwohl ältere Patienten im Mittel ein signifikant höheres Gesamtrisiko hatten (logistischer EuroSCORE bei Patienten älter als 76 Jahre: 25%; jünger als 76 Jahre: 18%), zeigten sie günstigere LVEF>50%-Werte (40,1% vs. 21,8%) und einen größeren Anteil an PMI-Patienten (35,5% vs. 25,5% bei Patienten jünger als 76 Jahre) [67]. Nach Schillinger et al. [67] hat das Patientenalter keinen Einfluss auf die MACCE-Rate vor der Entlassung sowie die Rate des prozeduralen Erfolgs.

Taramasso et al. [68] berichten von 48 Hochrisiko-PMI-Patienten (STS-Score: 12% ± 10%), welche alle mit MitraClip® behandelt wurden (erfolgreiche Implantation in 47 von 48 Patienten: 98%): 21 Patienten waren jünger als 80 Jahre (Mittelwert 70,2 ± 11 Jahre) und 27 Patienten

älter als 80 Jahre ($84,8 \pm 3$ Jahre). Die Überlebensrate war bei den <80-jährigen Patienten $82\% \pm 9\%$ und bei den ≥ 80 -jährigen $95\% \pm 4,4\%$. Nach 12 Monaten befanden sich 100% der <80-jährigen und 88% der ≥ 80 -jährigen ($p=0,4$) in den NYHA-Klassen I und II.

Die eigene Studie

In der vorliegenden Untersuchung hat sich zunächst bestätigt, dass ein Großteil der MitraClip®-Patienten über 80 Jahre alt ist und entsprechende Komorbiditäten zu berücksichtigen sind. Dies führt zu einer zusätzlichen Schwächung dieser Patienten, die oft nicht in den üblichen Risikobewertungen abgebildet ist. Der Einfluss dieser zusätzlichen Schwächung auf das klinische Ergebnis akut und zu FollowUp-Zeitpunkten ist weitgehend unbekannt.

In Bezug auf das Akutergebnis hat sich der MitraClip® gerade bei älteren Patienten als eine hervorragende Alternative zur Chirurgie erwiesen; dies geht aus aktuellen Publikationen [67] hervor und wird durch die Daten der Universitätsmedizin Rostock bestätigt [58]. Der prozedurale Erfolg sowie das klinische Resultat vor der Entlassung scheinen in der Tat durch das Alter des Patienten nicht signifikant beeinflusst zu werden, was wahrscheinlich auf den minimalinvasiven Charakter der Prozedur zurückzuführen ist, welcher eine rasche Erholung des Patienten und eine im Gegensatz zur Chirurgie verkürzte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus mit sich bringt.

Einen MI-Schweregrad $\leq 2+$ hatten – nach den Daten der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie – postprozedural 94,7% der „älteren“ Patienten (96,6% der „Jüngeren“) und zum FollowUp 79,5% (85,7% der „jüngeren“ Patienten). Diese Werte sind sehr ähnlich und durchaus vergleichbar mit den entsprechenden 83,6% aus EVERST II HRS / REALISM.

Mortalität

Die Mortalität bis 30 Tage nach der Intervention lag mit 3,9% für die „älteren“ und 3,4% für die „jüngeren“ Patienten in dem bereits zuvor von verschiedenen Autoren publizierten Bereich zwischen 1 – 4,5% [65] [48] [69] [70].

Nach 1 Jahr war die Mortalitätsrate mit etwa 28% (28,1% bei den „jüngeren“ und 27,6% bei den „älteren“ Patienten) außerhalb des Intervalls zwischen 13-20%, in dem die meisten der bisher publizierten Mortalitätsraten lagen [65] [48] [64] [69] [70] [71] [62]; in „EVEREST II HRS“ wurde jedoch mit 24,4% eine vergleichbare Mortalitätsrate nach 12 Monaten gefunden [61].

Bei Einschränkung der Mortalität auf kardiovaskuläre Ursachen, sinkt der Wert signifikant von 28% auf 18%. Dieser Trend zieht sich durch den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie: etwa 1/3 der im Rahmen dieser Studie eingetretenen Todesfälle hatten keine kardiovaskuläre Ursache; dieselbe Größenordnung wurde von der EVEREST II HRS berichtet (Table 4 in [61]). Es ist bemerkenswert, dass die Lebenserwartung erfolgreich behandelter „älterer“ Patienten nicht kleiner als die „jüngerer“ Patienten ist; selbst bei dem 3-Jahres-FollowUp erwiesen sich die Mortalitätsraten als unabhängig vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Intervention.

Der Einfluss des Patientenalters auf die Langzeit-Mortalität wurde auch von Taramasso et al. untersucht; sie berichten von einer statistischen Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr von 82% für Patienten <80 Jahre und 95% für Patienten >80 Jahre [68], siehe Abbildung 32.

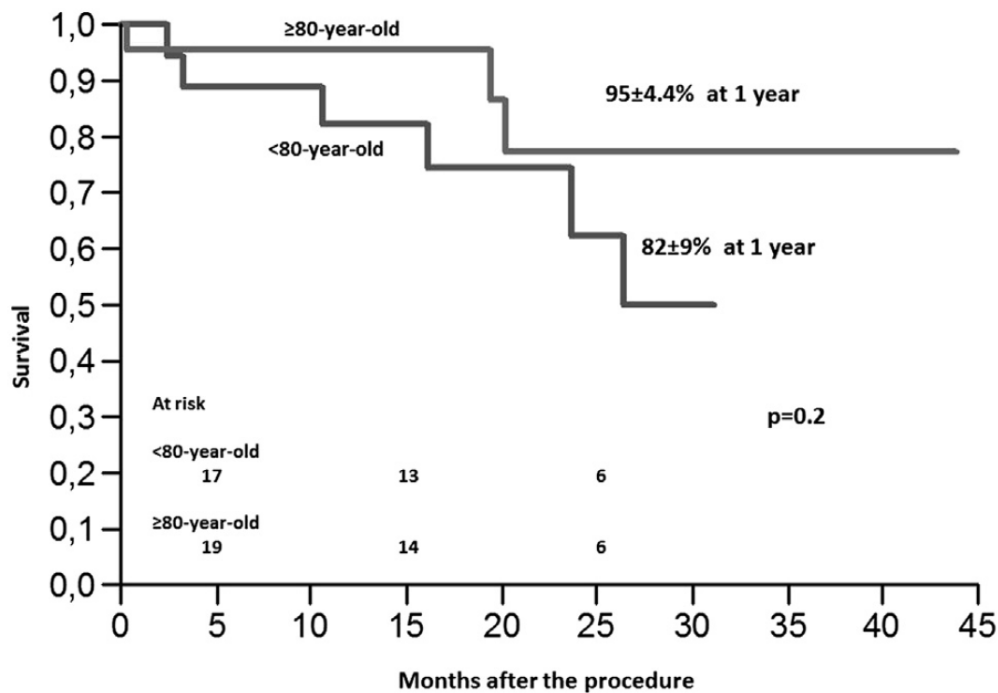


Abbildung 32: Überlebensrate der Patienten ≥80 bzw. <80 Jahre nach Taramasso [68]

Allerdings wurden hier insgesamt nur 48 Patienten untersucht, die alle unter PMI litten und von denen nur etwa 5% Diabetiker waren (in anderen Studien und Registries ist der Anteil an Diabetikern in der Regel > 30%, siehe z.B. [53] [62] [63]).

Relevante Einflussgrößen

Weniger als das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Intervention beeinflussen andere Faktoren die Lebenserwartung des Patienten, wie postinterventionell erneut auftretende MI, extreme Ventrikeldilatation und fortgeschrittene Herzinsuffizienz [71]. Unserer Erfahrung nach leiden ältere MitraClip®-Patienten eher seltener unter dilatativer Kardiomyopathie (9,2% vs. 24,7%, $p=0,005$), erneut auftretender MI (40,8% vs. 66,3%, $p=0,001$) und stark verringerter LVEF<30% (19,7% vs. 42,7%), $p=0,002$). Ähnliche Beobachtungen wurden auch in der TRAMI-Registry gemacht; dort hatten ältere Patienten bessere LVEF>50%-Werte (40,1% vs. 21,8%, $p<0,0001$) und geringere primäre MI-Werte (35,3% vs. 25,6%, $p<0,01$) [67]. Diese Besonderheit im kardialen Profil der „älteren“ Patienten könnte die

Beobachtung erklären, dass >80% von ihnen auch nach langen Zeiträumen in den NYHA-Klassen I – II bleiben.

In einer Cox-Regressionsanalyse zeigte sich, dass eine maligne neoplastische Vorerkrankung sowohl für die Mortalität an sich, als auch für die Mortalität aufgrund einer kardiovaskulären Ursache entscheidend ist, selbst bei Berücksichtigung der prä-prozeduralen EuroSCORE- und LVEF-Parameter. Weiterhin haben die Pumpleistung des Herzens (LVEF) sowie das Komorbiditätsprofil (EuroSCORE) deutlichen Einfluss auf die Langzeit-Mortalität. In der Tat konnten gezeigt werden, dass die Langzeit-Mortalität mit jeder zusätzlichen Stufe des EuroSCOREs um 4% stieg. Dagegen verbesserte sich die Prognose in Abhängigkeit vom Ausgangswert der LVEF: je besser die LVEF desto besser die Prognose.

MitraClip® ist eine alternative Option für ältere Patienten mit hohem chirurgischem Risiko. Patienten über 80 Jahre zeigen ähnliche akute und langfristige klinische Resultate wie jüngere Patienten. Das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Intervention scheint weder einen Einfluss auf die perioperative Mortalität noch auf die Langzeit-Mortalität zu haben.

Behandlungsoptionen PMI/SMI heute

Die in dieser Arbeit vorgestellte Studienlage zur MI-Therapie legt den Schluss nahe, dass Mitralklappen-Chirurgie dem MitraClip® in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit überlegen ist, sofern das Risiko eines chirurgischen Eingriffs vertretbar ist. Bei PMI wird die chirurgische Therapie als „standard of care“ gesehen [35], während bei SMI die Erfolgsaussicht der chirurgischen Behandlung eher vage ist [58].

Ferner hat die chirurgische Therapie grundsätzliche Nachteile gegenüber der minimalinvasiven MitraClip®-Option:

- Der chirurgische Eingriff ist für den Patienten belastender, mit einem längeren Krankenhausaufenthalt (z.B. $18,0 \pm 7,60$ Tage bei Chirurgie

vs. $8,81 \pm 6,4$ Tage bei MitraClip®, [58]) und einer längeren Rekonvaleszenzzeit verbunden.

- Meist lebenslängliche Antikoagulation bei Klappenersatz; nach MitraClip® wird 6 Monate ASS 100mg und 1 Monat Clopidogrel 75mg empfohlen [43].
- MitraClip® ist medizin-ökonomisch günstiger als Mitralkirurgie: der mittlere ICER²⁶ wurde für MitraClip® zu 20.720 € pro vermiedenem Todesfall errechnet [72].

Aktuell wird MitraClip® vor allem bei Hochrisiko-Patienten empfohlen, die unter SMI in Kombination mit Linksherzinsuffizienz leiden [43]. Aber auch für Hochrisiko-PMI-Patienten in fortgeschrittenem Alter wird MitraClip® für eine potentielle Alternative zur Chirurgie gehalten [43] [35], was in Anbetracht der Studienergebnisse mit Hochrisiko-PMI-Patienten von Taramasso [68] und Lim [63] gerechtfertigt erscheint.

Behandlungsoptionen PMI/SMI in der Zukunft

Sowohl die Herzchirurgie-basierte Therapie, als auch der MitraClip®-Einsatz werden sich in der Zukunft weiterentwickeln. So sind einerseits medizintechnische Verbesserungen (seit Beginn 2018 ist der neue MitraClip® XTR mit verbesserter Kathetersteuerbarkeit sowie vereinfachter Handhabbarkeit des Implantats mit seinen 3mm längeren Greifarmen klinisch verfügbar) zu erwarten, aber auch die Erfahrung der die beiden Therapie-Alternativen anwendenden Ärzte wird allein schon aufgrund der demographischen Entwicklung deutlich zunehmen (zu Beginn der Randomisierungsphase der EVEREST II lag die durchschnittliche Erfahrung der Implantateure bei nur 3 MitraClip®-Eingriffen [43]). Beide Faktoren könnten dazu beitragen, die klinischen Ergebnisse der MI-Therapie zu verbessern.

²⁶ ICER: incremental cost-effectiveness ratio

Weiteres klinisches Potential könnte in einer differenzierteren Betrachtung der Ätiologie der MI liegen. In den bisherigen Publikationen wird oft nur zwischen PMI und SMI unterschieden, obwohl eine feinere Granularität medizinisch vielleicht sinnvoll wäre. So könnte es sein, dass Patienten mit sehr spezifischen Ausprägungen der PMI und SMI in besonderer Weise von der einen oder anderen Therapie-Alternative profitieren, was durch entsprechende randomisierte Studien zu belegen wäre.

MitraClip® ist nicht nur als MI-Therapie-Option interessant, sondern auch als innovative Technologie, mit der nach den ersten Erfolgen bei der MI-Therapie inzwischen auch andere Indikationen adressiert werden. 2017 berichteten Nickenig et al. [73] von 64 nicht-operablen Patienten (76 ± 10 Jahre) mit schwerer Trikuspidalinsuffizienz (TI), die mit MitraClip® behandelt wurden. 97% der Implantationen waren erfolgreich und in 91% der Patienten war der TI-Schweregrad post implantationem um mindestens eine Stufe verbessert. Am 9. August 2017 hat ABBOTT die Inklusion des ersten Patienten in eine potentielle CE-Zulassungsstudie bekanntgegeben, in der Patienten mit TI mit MitraClip® behandelt werden²⁷.

²⁷ <http://www.massdevice.com/abbott-launches-trial-transcatheter-tricuspid-repair-device-eyes-ce-mark/>

4 Zusammenfassung

Mehr als 9% der über 75-Jährigen leiden unter einer Insuffizienz der Mitralklappe. Bis vor kurzer Zeit war die Mitralklappenchirurgie die favorisierte Therapie, die der rein medikamentbasierten Behandlung deutlich überlegen war.

So wie sich im Fall der koronaren Herzkrankheit mit den minimalinvasiven Interventionsverfahren eine Therapie-Alternative zur chirurgischen Bypass-Operation ergeben hatte, wurde auch bei der Behandlung der MI mit dem MitraClip® ein minimalinvasives Verfahren zur MI-Therapie eingeführt und inzwischen in verschiedenen Studien und Registries klinisch evaluiert.

Nachdem verschiedene einarmige Studien gezeigt hatten, dass MitraClip® in der Tat eine Therapieoption ist, wurden randomisierte Studien durchgeführt, die einen direkten Vergleich zwischen MitraClip® und Chirurgie in verschiedenen Patientenkollektiven erlaubten. Hierbei hat sich gezeigt, dass die Mitralklappen-Chirurgie in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit der MitraClip®-Therapie geringfügig überlegen ist, sofern das Risiko eines herzchirurgischen Eingriffs vertretbar ist.

Letzteres ist allerdings bei bis zu 50% der MI-Patienten nicht der Fall. Dazu kommt, dass die chirurgische Erfolgsrate bei SMI-Patienten limitiert ist, sodass sich die MitraClip®-Therapie gerade bei Hochrisiko-Patienten etabliert hat, die unter SMI in Kombination mit Linksherzinsuffizienz leiden. Aber auch für Hochrisiko-PMI-Patienten in fortgeschrittenem Alter stellt MitraClip® eine klinisch sinnvolle Alternative zur Chirurgie dar.

In der Studie der vorliegenden Arbeit konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass Patienten im Alter von über 80 Jahren in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit bei MitraClip®-Therapie vergleichbar gute klinische Ergebnisse zeigten, wie Patienten unter 80 Jahren.

5 Abkürzungsverzeichnis

A	In Bezug auf Klappensegel: anterior
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AHA	American Heart Association
ALC	Anterolaterale Kommissur
AT1	Angiotensin II-Rezeptor-Subtyp 1
AVR	Aortic Valve Replacement
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptides
CABG	Koronararterien-Bypass
CE	Europäische Zulassung
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COR	Class of Recommendation
CV	Chamber View
CVA	Cerebrovascular Accident
DMR	Degenerative Mitral Regurgitation
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
ERO	Effective Regurgitant Orifice Area
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FDA	Food and Drug Administration (Zulassungsbehörde in den USA)
FMR	Functional Mitral Regurgitation
GDMT	Guideline Determined Medical Therapy
GFR	Glomerular Filtration Rate
HF	Heart Failure
IfU	Instruction for Use
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
LOE	Level of Evidence
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Left Ventricular End-Diastolic Diameter
LVEDV	Left Ventricular End-Diastolic Volume
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LVESD	Left Ventricular End-Systolic Diameter
LVESV	Left Ventricular End-Systolic Volume
MAE	Major Adverse Event
MACCE	Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (defined as the composite of myocardial infarction, stroke, emergency conversion to surgery and major bleeding)
MI	Mitralklappeninsuffizienz (synonym: Mitralinsuffizienz)
MR	Mitral Regurgitation

MV	Mitral Valve
MVARC	Mitral Valve Academic Research Consortium
MVOA	Mitral Valve Orifice Area
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
P	In Bezug auf Klappensegel: posterior
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
PMC	Posteromediale Kommissur
PMI	Primäre Mitralklappeninsuffizienz
pMVR	Percutaneous Mitral Valve Repair
PV	Pulmonalvene
RF	Regurgitationsfraktion
R _{vol}	Regurgitationsvolumen
SMI	Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz
SPP	Systolic Pulmonary Pressure
STS	Society of Thoracic Surgeons
TEE	Transesophageal Echocardiography
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TPG	Transmitral Pressure Gradient
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VC	Vena Contracta

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: In pubmed gefundene Treffer bis einschließlich 2016 zu den Stichwörtern „MitraClip“ und „(mitral valve repair) NOT mitraclip“.	5
Abbildung 2: Schematische Darstellung der geschlossenen Mitralklappe [6]	7
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Mitralklappe [9]	8
Abbildung 4: Darstellung des Druckgradienten über der Mitralklappe sowie dessen Öffnungsfläche innerhalb eines Herzzyklus [10].....	9
Abbildung 5: Darstellung der Ventilebene in der Diastole (Tafel 216 aus [11])	9
Abbildung 6: Zwei- und dreidimensionale Darstellung des Mitralanulus [10].....	10
Abbildung 7: Darstellung der Mitralklappe [12].....	11
Abbildung 8: Prävalenz der MI in Abhängigkeit des Alters [2]	13
Abbildung 9: Pathophysiologie der MI. Phänotyp der insuffizienten Mitralklappe und die wichtigsten daraus resultierenden Erkrankungen [7].	18
Abbildung 10: Diagnostischer Pfad der MI [3].....	23
Abbildung 11: Zusammenfassung der therapeutischen Optionen [35]....	27
Abbildung 12: Therapieoptionen einer hochgradigen PMI nach [3]	29
Abbildung 13: Therapieoptionen einer hochgradigen SMI nach [3]	32
Abbildung 14: Entscheidungsbaum zur Behandlung von PMI und SMI nach der AHA Guideline [26]	33
Abbildung 15: Die häufigste Indikation für MitraClip® ist SMI [5].	35
Abbildung 16: Aktuell CE-zertifizierte pMVR-Produkte:.....	35
Abbildung 17: MitraClip®-System nach [46]	37

<i>Abbildung 18: Schematische Darstellung zur Positionierung des MitraClip® [46].....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 19: Die wichtigsten klinischen Studien und Register mit MitraClip® auf dem Zeitstrahl.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 20: Die anatomischen EVEREST-Kriterien für die Implantation von MitraClip® nach [51].....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 21: Subgruppenanalyse in EVEREST II RCT zum 5-Jahres-FollowUp (nach Table 4 aus [56]).....</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 22: Entwicklung der Überlebensrate über der Zeit [57].....</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 23: Entwicklung des MI-Schweregrades über der Zeit [57]....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 24: Überlebensrate der MitraClip®-Gruppe und der Chirurgie-Gruppe nach 12 Monaten [58]</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 25: Die konservative Behandlung der MI ist mit deutlich niedrigeren Überlebensraten verbunden, als Chirurgie und MitraClip® [28].....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve beider Gruppen der „EVEREST II HRS“-Studie (nach [61]).....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 27: Vergleich Baseline versus 12 Monate (nach [61])</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 28: Entwicklung des MI-Schweregrades von 127 Hoch-Risiko-Patienten bis 12 Monate [63].....</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 29: Verteilung der Anzahl implantierter MitraClip®</i>	<i>58</i>
<i>Abbildung 30: Verteilung des MI-Schweregrades vor und nach der Implantation sowie zum FollowUp.....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 31: Kaplan Meier-Überlebenskurve für die „älteren“ (in blau) und die „jüngeren“ (in grün) Patienten.....</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung 32: Überlebensrate der Patienten ≥80 bzw. <80 Jahre nach Taramasso [68]</i>	<i>68</i>

7 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Altersabhängigkeit der Herzklappeninsuffizienzen nach [16]..</i>	<i>12</i>
<i>Tabelle 2: Ursachen und Mechanismen der MI nach [3]</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 3: Nach Ätiologie aufgeteilte Häufigkeiten der MI (nach [17])....</i>	<i>15</i>
<i>Tabelle 4: Carpentiers funktionelle Klassifikation der MI (nach [14]).</i>	
<i> Beispielsbilder dargestellt in der Systole (nach [6]).</i>	<i>16</i>
<i>Tabelle 5: Symptome der Herzinsuffizienz (nach [19])</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 6: NYHA-Klassifikation [19].....</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 7: ABCD-Klassifikation nach AHA [23]</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 8: MI-Klassifizierung nach Foster et al. [24]</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 9: Schwergradeinteilung der MI nach echokardiographischen</i>	
<i> Kriterien [25].....</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 10: Indikation für die chirurgische Behandlung schwerer PMI nach</i>	
<i> den AHA/ACC- und ESC-Richtlinien zusammengefasst von Harb et al.</i>	
<i> [6].</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 11: Indikation für die chirurgische SMI-Therapie nach den</i>	
<i> AHA/ACC-Richtlinien [26]</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 12: Aktuell CE-zertifizierten pMVR-Systeme</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 13: Potentielle Komplikationen des MitraClip®-Eingriffs (nach</i>	
<i> deutscher Instruction for use (07-2015))</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 14: Ausgangsparameter („Baseline“).....</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 15: Prozedurale Daten und Komplikationen</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 16: Klinische Ergebnisse im FollowUp und Mortalität.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 17: Echokardiographische Parameter</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 18: Durchschnittsalter der MitraClip®-Patienten in Registries.....</i>	<i>64</i>

8 Literaturverzeichnis

- [1] Lippert H, Lehrbuch Anatomie, 7. Hrsg., München Jena: Alsevier (Urban & Fischer), 2006.
- [2] Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG und Enriquez-Sarano M, „Burden of valvular heart diseases: a population-based study.“ *Lancet*, Bd. 368, Nr. 9540, pp. 1005-11, Sep 2006.
- [3] Nickenig G, Mohr FW, Kelm M, Kuck KH, Boekstegers P, Hausleiter J, Schillinger W, Brachmann J, Lange R und Reichenspurner H, „Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz,“ *Kardiologe*, Bd. 2, Nr. 7, pp. 76-90, 2013.
- [4] „28. Deutscher Herzbericht 2016“.ISBN 978-3-9817032-5-2.
- [5] Grayburn PA, *Lessons From the TVT Registry: Who Are We Treating and What Are the Outcomes With MitraClip in US Practice?*, Präsentation bei TVT 2017.
- [6] Harb SC und Griffin BP, „Mitral Valve Disease: a Comprehensive Review.“ *Curr Cardiol Rep.*, Bd. 19, Nr. 8, p. 73, Aug 2017.
- [7] Perrucci GL, Zanobini M, Gripari P, Songia P, Alshaikh B, Tremoli E und Poggi P, „Pathophysiology of Aortic Stenosis and Mitral Regurgitation.“ *Compr Physiol.*, Bd. 7, Nr. 3, pp. 799-818, Jun 2017.

- [8] McCarthy KP, Ring L und Rana BS, „Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation,“ *Eur J Echocardiogr.*, Bd. 11, Nr. 10, pp. i3-9, Dec 2010.
- [9] Capoulade R, Piriou N, Serfaty JM und Le Tourneau T, „Multimodality imaging assessment of mitral valve anatomy in planning for mitral valve repair in secondary mitral regurgitation,“ *J Thorac Dis.*, Bd. 9, Nr. 7, pp. 640-660, Jun 2017.
- [10] Bonser RS, Pagano D und Haverich A, Hrsg., *Mitral Valve Surgery*, Springer, 2011.
- [11] Netter FH, *Atlas der Anatomie (Netter Basic Science)*, 5. Hrsg., Elsevier, 2011.
- [12] Dal-Bianco JP und Levine RA, „Anatomy of the Mitral Valve Apparatus - Role of 2D and 3D Echocardiography,“ *Cardiol Clin.* , Bd. 31, Nr. 2, pp. 151-164, May 2013.
- [13] Flachskampf FA, Chandra S, Gaddipatti A, Levine RA, Weyman AE, Ameling W, Hanrath P und Thomas JD, „Analysis of shape and motion of the mitral annulus in subjects with and without cardiomyopathy by echocardiographic 3-dimensional reconstruction,“ *J Am Soc Echocardiogr.*, Bd. 4, pp. 277-87, 2000.
- [14] Schmid C, *Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie*, 3. Hrsg., Berlin Heidelberg: Springer, 2014.
- [15] van Rijk-Zwikker GL, Delemarre BJ und Huysmans HA, „Mitral valve anatomy and morphology: relevance to mitral valve replacement and valve reconstruction,“ *J Card Surg.*, Bd. 9, Nr. 2, pp. 255-61, Mar 1994.

- [16] Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Taliercio CP, Taylor CL, Bailey KR und Seward JB, „Age related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers.“ *J Am Soc Echocardiogr*, Bd. 3, Nr. 1, pp. 54-63, 1990.
- [17] Zamorano JL, Manuel Monteagudo J, Mesa D, Gonzalez-Alujas T, Sitges M, Carrasco-Chinchilla F, Li CH, Grande-Trillo A, Martinez A, Matabuena J, Alonso-Rodriguez D und Fernandez-Golfin C, „Frequency, Mechanism and Severity of Mitral Regurgitation: Are There any Differences Between Primary and Secondary Mitral Regurgitation?“, *J Heart Valve Dis.*, Bd. 25, Nr. 6, pp. 724-729, Nov 2016.
- [18] Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P und Vahanian A, „A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease.“ *Eur Heart J.*, Bd. 24, Nr. 13, pp. 1231-43, Jul 2003.
- [19] Suttorp N, Möckel M, Siegmund B und Dietel M, Hrsg., *Harrisons Innere Medizin*, 19. überarbeitete Auflage, Berlin: Thieme, ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 2016.
- [20] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd und Thomas JD, „executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines“, *J Am Coll Cardiol*, Bd. 63, pp. 2438-88, 2014.
- [21] Carpentier AF, Lessana A, Relland JY, Belli E, Mihaileanu S, Berrebi AJ, Palsky E und Loulmet DF, „The "physio-ring": an advanced

concept in mitral valve annuloplasty.," *Ann Thorac Surg.*, Bd. 60, Nr. 5, pp. 1177-85, Nov 1995.

- [22] Carpentier A, „Cardiac valve surgery-the "French correction".," *J Thorac Cardiovasc Surg.*, Bd. 86, Nr. 3, pp. 323-37, Sep 1983.
- [23] Jessup M, Abraham WT und Casey DE, „2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults - A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines," *Circulation*, Bd. 119, pp. 1977-2016, 2009.
- [24] Foster E, Wassermann HS, Gray W, Homma S, Di Tullio MR, Rodriguez L, Stewart WJ, Whitlow P, Block P, Martin R, Merlino J, Herrmann HC, Wiegers SE, Silvestry FE, Hamilton A, Zunamon A, Kraybill K, Gerber IL, Weeks SG, Zhang Y und Feldman T, „Quantitative Assessment of Severity of Mitral Regurgitation by Serial Echocardiography in a Multicenter Clinical Trial of Percutaneous Mitral Valve Repair," *Am J Cardiol.*, Bd. 100, pp. 1577-83, 2007.
- [25] B. S, K. K, R. V, N. H, E. H, B. P, W. J, I. H, M. H, S. C, H. J, B. S, K. M und E. A, „Interventionelle Therapie von AV-Klappenerkrankungen - Fokus Mitralklappeninsuffizienz - Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie," *Kardiologe*, pp. 128-144, 2018.
- [26] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM 3rd und Thompson A, „2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical

Practice Guidelines.," *J Am Coll Cardiol.*, Bd. 70, Nr. 2, pp. 252-289, Jul 2017.

- [27] Laufs U, Anker SD, Falk V, Pieske B, Baldus S, Perings CA und Birner C, „Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz," *Kardiologe*, Bd. 3, Nr. 11, pp. 183-192, 2017.
- [28] Swaans M, Bakker ALM, Alipour A, Post MC, Kelder JC, de Kroon TL, Eefting FD, RensingBJWM und Van der Heyden JAS, „Survival of Transcatheter Mitral Valve Repair Compared With Surgical and Conservative Treatment in High-Surgical-Risk Patients," *JACC: Cardiovascular Interventions*, Bd. 7, Nr. 8, 2014.
- [29] O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP und STS Quality Measurement Task Force, „The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery.," *Ann Thorac Surg.*, Bd. 88, Nr. 1, pp. 23-42, Jul 2009.
- [30] Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, Wyse RK und Ferguson TB, „Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery," *Eur J Cardiothorac Surg*, Bd. 22, Nr. 1, pp. 101-5, 2002.
- [31] Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR und Lockowandt U, „EuroSCORE II.," *Eur J Cardiothorac Surg.*, Bd. 41, Nr. 4, pp. 734-44, Apr 2012.

- [32] Wang TK, Harnos S, Gamble GD, Ramanathan T und Ruygrok PN, „Performance of contemporary surgical risk scores for mitral valve surgery,“ *J Card Surg.*, Bd. 32, Nr. 3, pp. 172-176, Mar 2017.
- [33] Chan V, Ahrari A, Ruel M, Elmistekawy E, Hynes M und Mesana TG, „Perioperative deaths after mitral valve operations may be overestimated by contemporary risk models.,“ *Ann Thorac Surg.*, Bd. 98, Nr. 2, pp. 605-10, Aug 2014.
- [34] Haan CK, Cabral CI, Conetta DA, Coombs LP und Edwards FH, „Selecting patients with mitral regurgitation and left ventricular dysfunction for isolated mitral valve surgery.,“ *Ann Thorac Surg.*, Bd. 78, Nr. 3, pp. 820-5, Sep 2004.
- [35] Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF und Mack MJ, „Mitral valve disease—current management and future challenges,“ *The Lancet*, Bd. 387, Nr. 10025, pp. 1324-1334, 2016.
- [36] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members und Document Reviewers, „2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.,“ *Eur J Heart Fail.*, Bd. 18, Nr. 8, pp. 891-975, Aug 2016.
- [37] Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L und CARE-HF Study Investigators, „The

effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure," *N Engl J Med*, Bd. 352, Nr. 15, pp. 1539-49, Apr 2005.

- [38] Ciarka A, Braun J, Delgado V, Versteegh M, Boersma E, Klautz R, Dion R, Bax JJ und Van de Veire N, „Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty," *Am J Cardiol.*, Bd. 106, Nr. 3, pp. 395-401, Aug 2010.
- [39] Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Hung JW, Parides MK, Ailawadi G, Perrault LP, Acker MA, Argenziano M, Thourani V, Gammie JS, Miller MA, Page P, Overbey JR, Bagiella E, Dagenais F, Blackstone EH, Kron IL, Goldstein DJ, Rose EA, Moquete EG, Jeffries N, Gardner TJ, O'Gara PT, Alexander JH, Michler RE und Cardiothoracic Surg Trials Network Investigators, „Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation," *N Engl J Med.*, Bd. 371, Nr. 23, pp. 2178-88, Dec 2014.
- [40] Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, Acker MA, Hung JW, Chang HL, Perrault LP, Gillinov AM, Argenziano M, Bagiella E, Overbey JR, Moquete EG, Gupta LN, Miller MA, Taddei-Peters WC, Jeffries N, Weisel RD, Rose EA, Gammie JS, DeRose JJ Jr, Puskas JD, Dagenais F, Burks SG, El-Hamamsy I, Milano CA, Atluri P, Voisine P, O'Gara PT, Gelijns AC und CTSN, „Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation," *N Engl J Med.*, Bd. 374, Nr. 20, pp. 1932-41, May 2016.
- [41] Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Voisine P, Smith PK, Hung JW, Blackstone EH, Puskas JD, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Ascheim DD, Bagiella E, Moquete EG, Ferguson

TB, Horvath KA, Geller NL, Miller MA, Woo YJ, D'Alessandro DA, Ailawadi G, Dagenais F, Gardner TJ, O'Gara PT, Michler RE, Kron IL und CTSN, „Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation,“ *N Engl J Med.*, Bd. 270, Nr. 1, pp. 23-32, Jan 2014.

- [42] Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, D  taint D, Vanoverschelde JL, Butchart EG, Ravaud P und Vahanian A, „What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery?,“ *Eur Heart J.*, Bd. 11, pp. 1358-65, 2007.
- [43] Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schäfer U, Schillinger W und Wunderlich N, „Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip  -Verfahren. Empfehlungen des Arbeitskreises AGIK der ALKK,“ *Kardiologie*, Bd. 7, pp. 91-104, 2013.
- [44] Mauri L, Garg P, Massaro JM, Foster E, Glower D, Mehoudar P, Powell F, Komtebedde J, McDermott E und Ferldman T, „The EVEREST II Trial: Design and rationale for a randomized study of the evalve mitracip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation,“ *Am Heart J*, Bd. 160, pp. 23-9, 2010.
- [45] M. T, „Jahresbericht des Zentrums f  r Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz,“ 2016.
- [46] Feldman T und Young A, „Percutaneous Approaches to Valve Repair for Mitral Regurgitation,“ *J Am Coll Cardiol.*, Bd. 63, Nr. 20, pp. 2057-68, 2014.

- [47] Maisano F, Godino C, Giacomini A, Denti P, Buzzatti M, Arendar I, Colombo A, Alfieri O und La Canna G, „Patient selection for MitraClip therapy impaired left ventricular systolic function,“ *Minerva Cardioangiol.*, Bd. 59, Nr. 5, pp. 455-71, 2011.
- [48] Maisano F, Franzen O, Baldus S und et al., „Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe,“ *J Am Coll Cardiol.*, Bd. 62, pp. 1052-61, 2013.
- [49] Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M und La Canna G, „The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems,“ *J Thorac Cardiovasc Surg.*, Bd. 122, Nr. 4, pp. 674-81, 2001.
- [50] Alfieri O und De Bonis M, „The role of edge-to edge repair in the surgical treatment of mitral regurgitation,“ *J Card Surg*, Bd. 25, Nr. 5, pp. 536-541.
- [51] Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D und EVEREST investigators, „Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort,“ *J Am Coll Cardiol.*, Bd. 54, pp. 686-94, 2009.
- [52] Chan PH, She HL, Alegria-Barrero E, Moat N, Di Mario C und Franzen O, „Real-World Experience of MitraClip for Treatment of Severe Mitral Regurgitation - Compromise Between Mitral Regurgitation

Reduction and Maintenance of Adequate Opening Area," *Circ J*, Bd. 76, pp. 2488-2493, 2012.

- [53] Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, Capodanno D, La Canna G, Scandura S, Colombo A, Giacomini A, Michev I, Mangiafico S, Cammalleri V, Barbanti M und Alfieri O, „Percutaneous valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting," *Eur Heart J.*, Bd. 31, Nr. 11, pp. 1382-9, 2010.
- [54] Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi M, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Sipper ER, Fudge T, Letsou GV, Masaro JM, Mauri L und for the EVEREST II investigators, „Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation," *N Engl J Med*, Bd. 364, pp. 1395-1406, 2011.
- [55] Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T und for the EVEREST II Investigators, „4-Year Results of a Randomized Controlled Trial of Percutaneous Repair Versus Surgery for Mitral Regurgitation," *J Am Coll Cardiol.*, Bd. 62, Nr. 4, pp. 317-28, 2013.
- [56] Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, Apruzzese P, Fail P, Rinaldi MJ, Smalling RW, Hermiller JB, Heimanson D, Gray WA, Grayburn PA, Mack MJ, Lim DS, Ailawadi G, Herrmann HC, Acker MA, Silvestry FE, Foster E, Wang A, Glower DD, Mauri L und for the EVEREST II Investigators, „Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation - 5-Year Results of EVEREST II," *J Am Coll Cardiol.*, Bd. 66, Nr. 25, pp. 2844-54, 2015.

- [57] De Bonis, Lapenna E, Buzzatti N, La Canna G, Denti P, Pappalardo F, Schiavi D, Pozzoli A, Cioni M, Di Giannuario G und Alfieri O, „Optimal results immediately after MitraClip therapy or surgical edge-to-edge repair for functional mitral regurgitation: are they really stable at 4 years?," *Eur J Cardiothorac Surg.*, Bd. 50, pp. 488-94, 2016.
- [58] Alozie A, Paranskaya L, Westphal B, Kaminski A, Sherif M, Sindt M, Kische S, Schubert J, Diedrich D, Ince H, Steinhoff G und Öner A, „Clinical outcomes of conventional surgery versus MitraClip® therapy for moderate to severe symptomatic mitral valve regurgitation in the elderly population: an institutional experience," *BMC Cardiovascular Disorders*, p. 17:85, 2017.
- [59] Coleman W, Weidman-Evans E und Clawson R, „Diagnosing and managing mitral regurgitation," *JAAPA*, Bd. 30, Nr. 6, pp. 11-14, Jun 2107.
- [60] Mealing S, Feldman T, Eaton J, Singh M und Scott DA, „EVEREST II high risk study based UK cost-effectiveness analysis of MitraClip® in patients with severe mitral regurgitation ineligible for conventional repair/replacement surgery," *J Med Econ.*, Bd. 11, pp. 1317-26, 2013.
- [61] Whitlow PL, T. Feldman, Pedersen WR, Lim DS, Kippermann R, Smalling R, Bajwa T, Herrmann CH, Lasala J, Maddux JT, Tuzcu M, Kapadia S, Trento A, Siegel RJ, Foster E, Glower D, Mauri L, Kar S und on behalf of the EVEREST II Investigators, „Acute and 12-Month Results With Catheter-Based Mitral Valve Leaflet Repair - The EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study," *J Am Coll Cardiol.*, Bd. 59, Nr. 2, pp. 130-9, 2012.

- [62] Neuss M, Schau T, Schoepp M und et al., „Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitralClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure,“ *Eur J Heart Fail*, Bd. 15, Nr. 7, pp. 786-95, 2013.
- [63] Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, Kar S, Herrmann HC, Wang A, Whitlow PL, Gray WA, Grayburn PG, Mack MJ und Glower DD, „Improved Functional Status and Quality of Life in Prohibitive Surgical Risk Patients With Degenerative Mitral Regurgitation After Transcatheter Mitral Valve Repair,“ Bd. 64, Nr. 2, pp. 182-92, 2014.
- [64] Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, Whitlow PL, Rinaldi MJ, Grayburn P, Mack MJ, Mauri L, McCarthy PM und Feldman T, „Percutaneous Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation in High-Risk Patients: Results of the EVEREST II Study,“ *J Am Coll Cardiol.*, Bd. 64, Nr. 2, pp. 2743-50, 2014.
- [65] Stone GW, Adams DH, Abraham WT, Kappetein AP, G. P. Vranckx P, Mehran R, Kuck KH, Leon MB, Piazza N, Head SJ, Filippatos G, Vahanian AS und Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC), „Clinical Trial Design Principles and Endpoint Definitions for Transcatheter Mitral Valve Repair and Replacement: Part 2: Endpoint Definitions: A Consensus Document From the Mitral Valve Academic Research Consortium.,“ *J Am CollCardiol*, Bd. 66, pp. 308-21, 2015.
- [66] Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O und et al., „Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: in-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry.,“ *J Am Coll Cardiol*, Bd. 64, Nr. 9, pp. 875-84, 2014.

- [67] W. Schillinger, Hünlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U, Butter C, Bekeredjian R, Plicht B, Sievert H, Schofer J, Senges J, Meinertz T und Hasenfuß G, „Acute outcomes after MitraClip therapy in highly aged patients: results from the German TRAnscatheterMitralvalveInterventions (TRAMI) Registry,“ *EuroIntervention*, Bd. 1, pp. 84-90, 2013.
- [68] Taramasso M, Maisano F, Denti P, Latib A, La Canna G, Colombo A und Alfieri O, „Percutaneous edge-to-edge repair in high-risk and elderly patients with degenerative mitral regurgitation: midterm outcomes in a single-center experience,“ *J Thorac Cardiovasc Surg.*, Bd. 148, Nr. 6, pp. 2743-50, 2014.
- [69] Baldus S, Schillinger W, Franzen O und et al., „MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German Transcathetermitral valve interventions (TRAMI) registry,“ *Eur J Heart Fail*, Bd. 14, Nr. 9, pp. 1050-5, 2012.
- [70] Franzen O, van der Heyden J, Baldus S und et al., „MitraClip® therapy inpatients with end-stage systolic heart failure,“ *Eur J Heart Fail*, Bd. 13, Nr. 5, pp. 569-76, 2011.
- [71] Capodanno D, Adamo M, Barbanti M, et al. und GRASP-IT inventors, „Predictors of clinical outcomes after edge-to-edge percutaneous mitral valve repair,“ *Am Heart J.*, Bd. 170, pp. 187-95, 2015.
- [72] Guerin P, Bourguignon S, Jamet N und Marque S, „MitraClip therapy in mitral regurgitation: a Markov model for the cost-effectiveness of a new therapeutic option,“ *J Med Econ.*, Bd. 7, pp. 696-701, 2016.
- [73] Nickenig G, Kowalski M, Hausleiter J, Braun D, Schofer J, Yzeiraj E, Rudolph V, Friedrichs K, Maisano F, Taramasso M, Fam N, Bianchi G,

Bedogni F, Denti P, Alifieri O, Latib A, Colombo A, Hammerstingl C und Schueler R, „Transcatheter Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation With the Edge-to-Edge MitraClip Technique,“ *Circulation*, Bd. 135, Nr. 19, pp. 1802-1814, 2017.

- [74] Mahmood F und Matyal R, „A Quantitative Approach to the Intraoperative Echocardiographic Assessment of the Mitral Valve for Repair,“ *Anesth Analg.*, Bd. 121, Nr. 1, pp. 34-58, 2015.

9 Anhänge

A) Klassifikation und Symptome der primären und sekundären MI nach AHA/ACC – Guidelines

Einteilung der primären MI (nach AHA/ACC-Guidelines 2014 [20])

Grade	Definition	Valve Anatomy	Valve Hemodynamics*	Hemodynamic Consequences	Symptoms
A	At risk of MR	<ul style="list-style-type: none"> Mild mitral valve prolapse with normal coaptation Mild valve thickening and leaflet restriction 	<ul style="list-style-type: none"> No MR jet or small central jet area <20% LA on Doppler Small vena contracta <0.3 cm 	<ul style="list-style-type: none"> None 	<ul style="list-style-type: none"> None
B	Progressive MR	<ul style="list-style-type: none"> Severe mitral valve prolapse with normal coaptation Rheumatic valve changes with leaflet restriction and loss of central coaptation Prior IE 	<ul style="list-style-type: none"> Central jet MR 20%–40% LA or late systolic eccentric jet MR Vena contracta <0.7 cm Regurgitant volume <60 mL Regurgitant fraction <50% ERO <0.40 cm² Angiographic grade 1–2+ 	<ul style="list-style-type: none"> Mild LA enlargement No LV enlargement Normal pulmonary pressure 	<ul style="list-style-type: none"> None
C	Asymptomatic severe MR	<ul style="list-style-type: none"> Severe mitral valve prolapse with loss of coaptation or flail leaflet Rheumatic valve changes with leaflet restriction and loss of central coaptation Prior IE Thickening of leaflets with radiation heart disease 	<ul style="list-style-type: none"> Central jet MR >40% LA or holosystolic eccentric jet MR Vena contracta ≥0.7 cm Regurgitant volume ≥60 mL Regurgitant fraction ≥50% ERO ≥0.40 cm² Angiographic grade 3–4+ 	<ul style="list-style-type: none"> Moderate or severe LA enlargement LV enlargement Pulmonary hypertension may be present at rest or with exercise C1: LVEF >60% and LVESD <40 mm C2: LVEF ≤60% and LVESD ≥40 mm 	<ul style="list-style-type: none"> None
D	Symptomatic severe MR	<ul style="list-style-type: none"> Severe mitral valve prolapse with loss of coaptation or flail leaflet Rheumatic valve changes with leaflet restriction and loss of central coaptation Prior IE Thickening of leaflets with radiation heart disease 	<ul style="list-style-type: none"> Central jet MR >40% LA or holosystolic eccentric jet MR Vena contracta ≥0.7 cm Regurgitant volume ≥60 mL Regurgitant fraction ≥50% ERO ≥0.40 cm² Angiographic grade 3–4+ 	<ul style="list-style-type: none"> Moderate or severe LA enlargement LV enlargement Pulmonary hypertension present 	<ul style="list-style-type: none"> Decreased exercise tolerance Exertional dyspnea

*Several valve hemodynamic criteria are provided for assessment of MR severity, but not all criteria for each category will be present in each patient. Categorization of MR severity as mild, moderate, or severe depends on data quality and integration of these parameters in conjunction with other clinical evidence.

ERO indicates effective regurgitant orifice; IE, infective endocarditis; LA, left atrium/atrial; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESD; left ventricular end-systolic dimension; and MR, mitral regurgitation.

Einteilung der sekundären MI (nach AHA/ACC Guideline update 2017 [26])

Grade	Definition	Valve Anatomy	Valve Hemodynamics*	Associated Cardiac Findings	Symptoms
A	At risk of MR	<ul style="list-style-type: none"> Normal valve leaflets, chords, and annulus in a patient with coronary disease or cardiomyopathy 	<ul style="list-style-type: none"> No MR jet or small central jet area <20% LA on Doppler Small vena contracta <0.30 cm 	<ul style="list-style-type: none"> Normal or mildly dilated LV size with fixed (infarction) or inducible (ischemia) regional wall motion abnormalities Primary myocardial disease with LV dilation and systolic dysfunction 	<ul style="list-style-type: none"> Symptoms due to coronary ischemia or HF may be present that respond to revascularization and appropriate medical therapy
B	Progressive MR	<ul style="list-style-type: none"> Regional wall motion abnormalities with mild tethering of mitral leaflet Annular dilation with mild loss of central coaptation of the mitral leaflets 	<ul style="list-style-type: none"> ERO <0.40 cm²† Regurgitant volume <60 mL Regurgitant fraction <50% 	<ul style="list-style-type: none"> Regional wall motion abnormalities with reduced LV systolic function LV dilation and systolic dysfunction due to primary myocardial disease 	<ul style="list-style-type: none"> Symptoms due to coronary ischemia or HF may be present that respond to revascularization and appropriate medical therapy
C	Asymptomatic severe MR	<ul style="list-style-type: none"> Regional wall motion abnormalities and/or LV dilation with severe tethering of mitral leaflet Annular dilation with severe loss of central coaptation of the mitral leaflets 	<ul style="list-style-type: none"> ERO ≥0.40 cm²† Regurgitant volume ≥60 mL Regurgitant fraction ≥50% 	<ul style="list-style-type: none"> Regional wall motion abnormalities with reduced LV systolic function LV dilation and systolic dysfunction due to primary myocardial disease 	<ul style="list-style-type: none"> Symptoms due to coronary ischemia or HF may be present that respond to revascularization and appropriate medical therapy
D	Symptomatic severe MR	<ul style="list-style-type: none"> Regional wall motion abnormalities and/or LV dilation with severe tethering of mitral leaflet Annular dilation with severe loss of central coaptation of the mitral leaflets 	<ul style="list-style-type: none"> ERO ≥0.40 cm²† Regurgitant volume ≥60 mL Regurgitant fraction ≥50% 	<ul style="list-style-type: none"> Regional wall motion abnormalities with reduced LV systolic function LV dilation and systolic dysfunction due to primary myocardial disease 	<ul style="list-style-type: none"> HF symptoms due to MR persist even after revascularization and optimization of medical therapy Decreased exercise tolerance Exertional dyspnea

*Several valve hemodynamic criteria are provided for assessment of MR severity, but not all criteria for each category will be present in each patient. Categorization of MR severity as mild, moderate, or severe depends on data quality and integration of these parameters in conjunction with other clinical evidence.

†The measurement of the proximal isovelocity surface area by 2D TTE in patients with secondary MR underestimates the true ERO because of the crescentic shape of the proximal convergence.

2D indicates 2-dimensional; ERO, effective regurgitant orifice; HF, heart failure; LA, left atrium; LV, left ventricular; MR, mitral regurgitation; and TTE, transthoracic echocardiogram.

B) Vergleich der Wahrscheinlichkeiten für PMI- / SMI-Behandlung mit MitraClip®

Sei K die Zahl der Menschen, die an einer moderaten oder schweren MI leiden. Dann ergibt sich nach Tabelle 3 für die Zahl der Menschen mit SMI bzw. PMI:

$$K_{SMI} = K \cdot 23\% \text{ und } K_{PMI} = K \cdot 59\%$$

Sei M die Zahl der mit MitraClip® behandelten Patienten, dann ergibt sich aus Abbildung 15 für SMI bzw. PMI:

$$M_{SMI} = M \cdot 64\% \text{ und } M_{PMI} = M \cdot 22\%$$

Sei s die Wahrscheinlichkeit, dass ein Mensch mit SMI mit einem MitraClip® behandelt wird, dann gilt:

$$s = \frac{M_{SMI}}{K_{SMI}} = \frac{M}{K} \cdot \frac{64}{23}$$

Wenn p die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Mensch, der unter PMI leidet, mit MitraClip® behandelt wird, gilt entsprechend:

$$p = \frac{M_{PMI}}{K_{PMI}} = \frac{M}{K} \cdot \frac{22}{59}$$

Durch Division ergibt sich:

$$\frac{s}{p} = \frac{\frac{64}{23}}{\frac{22}{59}} \approx 7,5$$

